

THESIS

BONN

1967

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Heymer

# **Die Behandlung der Schlafmittelvergiftungen**

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR ROAD  
PALO ALTO, CALIFORNIA

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

**Claus-Jürgen Wolf**

aus

Kempton/Allgäu

Bonn 1967



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153520\\_0214](https://archive.org/details/IA40153520_0214)





Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Heymer

# **Die Behandlung der Schlafmittelvergiftungen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

**Claus-Jürgen Wolf**

aus

Kempton/Allgäu

Bonn 1967

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Bonn

Referent: Privatdozent Dr. K. W. Fritz

Korreferent: Professor Dr. A. Heymer

Tag der mündlichen Prüfung: 6. November 1967

Meinen Eltern  
in Dankbarkeit



## I n h a l t s ü b e r s i c h t

|                                                                                                            | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A) Kurze Übersicht über die Entwicklung der Therapie der Schlafmittelvergiftungen in den letzten 15 Jahren | 7     |
| B) Pharmakologie der Schlafmittel                                                                          | 8     |
| 1. Barbiturate                                                                                             | 9     |
| a) Chemie der Barbiturate                                                                                  | 9     |
| b) Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit                                                           | 10    |
| c) Wirkung der Barbiturate                                                                                 | 12    |
| d) Stoffwechsel der Barbiturate im Organismus                                                              | 14    |
| 2. Barbituratfreie Hypnotika                                                                               | 15    |
| a) Monoureide                                                                                              | 15    |
| b) Piperidinderivate                                                                                       | 16    |
| 3. Kombinierte Präparate                                                                                   | 17    |
| C) Klinik der Schlafmittelvergiftungen                                                                     | 17    |
| 1. Diagnose                                                                                                | 18    |
| 2. Verlauf                                                                                                 | 19    |
| 3. Einteilung der Schweregrade der Vergiftung                                                              | 20    |
| D) Therapie der Schlafmittelvergiftungen                                                                   | 22    |
| 1. Die "skandinavische Methode"                                                                            | 22    |
| 2. Die analeptische Therapie                                                                               | 28    |
| a) Pharmakologie und Wirkungsweise der Analeptika                                                          | 29    |
| b) Anwendung der Analeptika                                                                                | 31    |
| 3. Die Dialysebehandlung                                                                                   | 35    |
| a) Experimentelle Ergebnisse                                                                               | 35    |
| b) Ausscheidung der Schlafmittel bei der Dialysebehandlung                                                 | 39    |
| c) Ergebnisse der Dialysebehandlung                                                                        | 42    |
| d) Indikation zur Dialyse                                                                                  | 46    |
| 4. Diuretische Maßnahmen                                                                                   | 48    |
| a) Experimentelle Ergebnisse                                                                               | 48    |

|                                                                                                         | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| b) Methoden                                                                                             | 49    |
| c) Ergebnisse                                                                                           | 52    |
| E) Schlafmittelvergiftungen an der Bonner Medizinischen Universitätsklinik aus den Jahren 1955 bis 1966 | 54    |
| 1. Übersicht                                                                                            | 54    |
| 2. Eingenommene Mittel                                                                                  | 57    |
| 3. Klinische Aspekte                                                                                    | 59    |
| 4. Therapie                                                                                             | 62    |
| a) Magenspülung                                                                                         | 62    |
| b) Analeptika                                                                                           | 62    |
| c) Flüssigkeitszufuhr                                                                                   | 66    |
| d) Forcierte Diurese                                                                                    | 67    |
| e) Extrakorporale Hämodialyse                                                                           | 73    |
| 5. Besprechung der Ergebnisse                                                                           | 75    |
| a) Mortalität                                                                                           | 75    |
| b) Vergleich zwischen analeptischer Therapie und forcierter Diurese                                     | 79    |
| F) Zusammenfassung                                                                                      | 81    |
| G) Literaturangaben                                                                                     | 85    |

A) Kurze Übersicht über die Entwicklung der Therapie der  
Schlafmittelvergiftungen in den letzten 15 Jahren

Bis etwa 1950 bestand die Therapie der Schlafmittelvergiftungen vorwiegend in der Durchführung von Magenspülungen bzw. -ausheberungen, der anschließenden Instillation von Magnesium-Sulfat und Tierkohle sowie der Anwendung von zentralen und peripheren Stimulantien wie Pervitin, Coramin, Coffein und Kampfer.

In den darauffolgenden Jahren gewann die Behandlung mit den sogenannten Analeptika, vor allem dem  $\beta,\beta$ -Methyläthylglutarsäureimid (Megimid, Bemegrid in den angelsächsischen Ländern, in Deutschland Eukraton), zunehmend an Bedeutung.

Von Anfang jedoch zeigte sich ein erheblicher Widerstand gegen die Anwendung dieser Mittel, vor allem von seiten der nordischen Autoren, die mit anaesthesiologischen Maßnahmen (sorgfältige Lagerung, Freihalten der Atemwege, Flüssigkeitszufuhr u.a.) erstaunliche Erfolge zu verzeichnen hatten.

Diese "skandinavische Methode" beruhte wohl vor allem auf der Erkenntnis, daß die meisten Schlafmittelvergiftungen nur leichter Natur sind und die Patienten sich bei entsprechender Prophylaxe von Sekundärererscheinungen (z.B. hypostatischer Pneumonie, Decubitus oder Austrocknung) von selbst ausschlafen, ohne daß irgendwelche, insbesondere cerebrale, Schäden zurückbleiben.

In der Therapie der schwersten Vergiftungen hat sich mit der Einführung und ständigen Weiterentwicklung der sogenannten "künstlichen Niere" ein neuer, bei richtig gestellter Indikation sehr wirkungsvoller Weg eröffnet. Die extrakorporale Hämodialyse, sowie - jedoch in weit geringerem Maße - die Peritonealdialyse, bewirken eine im Vergleich zur natürlichen Ausscheidung weitaus schnellere Eliminierung der meisten Schlafmittel, vor allem der langwirkenden Barbiturate wie Veronal und Luminal.

Ebenfalls eine **k a u s a l e** Behandlungsweise, die der beschleunigten Entfernung des Giftes aus dem Körper dient, ist die seit einigen Jahren praktizierte, von OHLSSON (1949) und LASSEN (1960) eingeführte "verstärkte Diurese" ("for-cierte Diurese") bzw. die mit einer Alkalinisierung von Blut und Urin verbundene "osmotische Diurese", die zwar einer sorgfältigen Überwachung bedarf, mit der aber gerade in der letzten Zeit an der Medizinischen Universitätsklinik Bonn sehr gute Erfolge erzielt wurden.

## B) Pharmakologie der Schlafmittel

Jahrhunderte hindurch waren Alkohol, Opium und Belladonna die einzigen bekannten Narkotika. Heute stehen uns viele hundert Verbindungen als geeignete Schlafmittel zur Verfügung, und die alten Mittel sind für diesen Zweck nicht mehr gebräuchlich.

Die meisten modernen Schlafmittel haben eine allgemein beruhigende Wirkung, die sich auf einen weiten Bereich zellulärer Funktionen in vielen Organsystemen erstreckt. Eine vernünftige Einstellung gegenüber der therapeutischen Anwendung der Schlafmittel und der Behandlung von schlafmittelvergifteten Patienten erfordert eine gründliche Kenntnis der relativen Empfindlichkeit der verschiedenen Organsysteme gegenüber der dämpfenden Wirkung des Mittels.

Die Schlafmittel gleichen einander im großen und ganzen, abgesehen von ihrer verschiedenen Wirkung auf einzelne Funktionen, und vieles, was über die Barbiturate zu sagen ist, gilt auch für andere Schlafmittel (27).

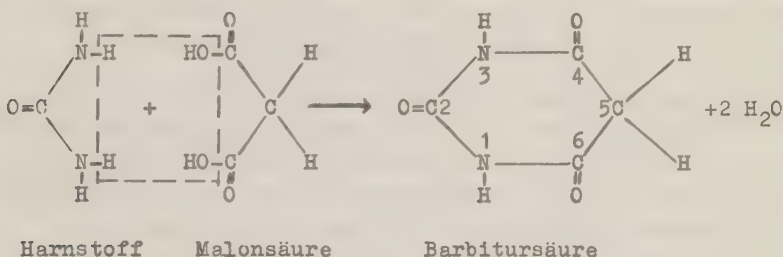
Bei der Gruppe der Schlafmittel handelt es sich um einen quantitativen Begriff, d.h. wird die richtige Dosis gewählt, so wirken sie hypnotisch, in geringeren Mengen nur sedativ, in größeren Mengen narkotisch (49). Werden auch

diese überschritten - und das ist ja bei den meisten Schlafmittel-"Vergiftungen" der Fall -, so wirken sie toxisch, eventuell sogar tödlich.

## 1. Barbiturate

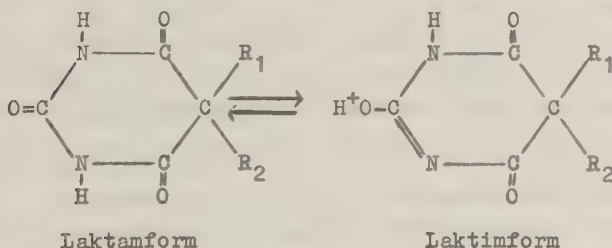
### a) Chemie der Barbiturate

Barbitursäure kann als ein Kondensationsprodukt von Harnstoff und Malonsäure aufgefaßt (und synthetisiert) werden (49):



Um Barbiturate mit hypnotischer Wirkung zu erhalten, müssen beide Wasserstoffatome an C5 durch Alkyl- oder Arylgruppen ersetzt werden (27). So entsteht z.B. Barbital (Veronal) durch Ersatz der beiden Wasserstoffe durch Äthylgruppen. Wird eine Äthylgruppe wiederum durch einen Phenylrest ersetzt, so entsteht Phenobarbital (Luminal).

Die Barbiturate zeigen saure Reaktion, weil die Laktam- (Keto-) form im Gleichgewicht steht mit der Laktim- (Enol-) form, deren Wasserstoffatom leicht abdissoziiert:



So können mit Alkalien Salze gebildet werden. Die Barbitursäurederivate sind schwer wasserlöslich, jedoch leicht löslich in unpolaren Lösungsmitteln (Chloroform, Öl usw.), eine Eigenschaft, die sie mit vielen das Zentralnervensystem dämpfenden organischen Verbindungen gemeinsam haben. Die Natriumsalze der Barbiturate sind wasserlöslich und bilden alkalische und oft instabile Lösungen (27). Sie müssen daher immer frisch zubereitet werden (21).

#### b) Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit

Die hypnotische und narkotische Wirkung der Barbiturate ist an die freie, nicht dissoziierte Säure gebunden, die ionisierte Form ist pharmakologisch unwirksam (49).

Ganz allgemein gehen Strukturveränderungen, die eine erhöhte Fettlöslichkeit bewirken, einher mit einer verkürzten Wirkungsdauer, einem rascheren Wirkungseintritt, einem schnelleren Abbau im Stoffwechsel und oft mit einer größeren hypnotischen Wirksamkeit; diese Auswirkungen können beispielsweise auf einer Verlängerung von einer oder beiden Seitenketten an C5 (bis zu 6 oder 7 C-Atomen) beruhen (27). Alkylgruppen können auch an einem der beiden N-Atome im Ring substituiert werden. Hierdurch werden die die Dissoziation der Barbitursäure zurückgedrängt (49), gleichzeitig die Fettlöslichkeit erhöht und damit die oben beschriebenen Wirkungen erzielt (27). Zu diesem Typ der N-substituierten Barbiturate gehören beispielsweise Hexobarbital (Evipan) und Methyphenobarbital (Prominal).

Eine sehr wirksame (spezifische) Alkylgruppe oder ein Phenylrest an C5 lassen das Barbiturat selektiv zu einem Antikonvulsivum werden, wie das z.B. beim Phenobarbital (Luminal) der Fall ist, das weit mehr antikonvulsiv als hypnotisch wirksam ist und oft in noch nicht einschläfernden Dosen als Antiepileptikum verwendet werden kann (27).

Ersatz des Sauerstoffatoms an C2 durch ein Schwefelatom ergibt die Gruppe der Thiobarbiturate, die sich ebenfalls durch eine hohe Fettlöslichkeit, einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer auszeichnen (27, 49).

Aus der großen Anzahl der mehr als 2500 synthetisierten Barbiturate (27) sollen in der folgenden Tabelle 1 die wichtigsten und gebräuchlichsten aufgeführt werden.

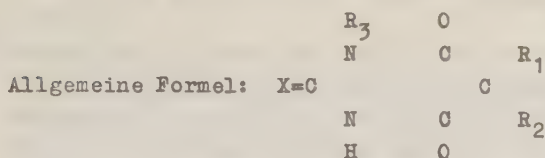


Tabelle 1: Die wichtigsten Barbiturate mit Handelsnamen und hypnotischen Dosen

| Barbiturat                        | Handelsname           | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | X | hypn.Dosis |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|---|------------|
| <u>Langwirkend</u>                |                       |                |                |                 |   |            |
| Barbital                          | Veronal,<br>Medinal   | Äthyl          | Äthyl          | H               | O | 0,3-0,5 g  |
| Phenobarbital                     | Luminal,<br>Phenaemal | Äthyl          | Phenyl         | H               | O | 0,1-0,2 g  |
| Methylphenobarbital               | Prominal              | Äthyl          | Phenyl         | CH <sub>3</sub> | O | §          |
| <u>kurz und mittellangwirkend</u> |                       |                |                |                 |   |            |
| Pentobarbital                     | Nembutal,<br>Neodorm  | Äthyl          | 1-Methylbutyl  | H               | O | 0,1 g      |
| Cyclobarbital                     | Phanodorm             | Äthyl          | Cyclohexenyl   | H               | O | 0,1-0,2 g  |
| Heptabarbital                     | Medomin               | Äthyl          | Cycloheptenyl  | H               | O | 0,2-0,4 g  |
| Aprobarbital                      | Numal                 | Allyl          | Isopropyl      | H               | O | 0,1-0,2 g  |
| Butallylonal                      | Pernocton             | Bromallyl      | Isobutyl       | H               | O | 0,2-0,3 g  |
| <u>ultrakurzwirkend</u>           |                       |                |                |                 |   |            |
| Hexobarbital                      | Evipan                | Methyl         | Cyclohexenyl   | CH <sub>3</sub> | O | §§         |
| Thiopental                        | Pentothal             | Äthyl          | 1-Methylbutyl  | H               | S | §§         |

§) Antiepileptikum

§§) vorwiegend zur intravenösen Narkoseeinleitung verwendet

o) Wirkungen der Barbiturate auf die verschiedenen Organsysteme

α) Zentralnervensystem:

Die Barbiturate können alle Stufen der Dämpfung des Zentralnervensystems hervorrufen, von der milden Beruhigung bis zum Koma. Der Grad der Dämpfung hängt nicht nur von dem jeweiligen Mittel, der Dosis und der Applikationsart ab, sondern ebenso von der derzeitigen Erregbarkeit des Nervensystems und dem Ausmaß der Gewöhnung durch vorangegangene wiederholte Einnahme der Mittel (27).

**S c h l a f .** In den meisten Beziehungen gleicht der durch Barbiturate hervorgerufene Schlaf dem physiologischen Schlaf, wenn dieser auch wesentlich komplizierter ist als allgemein angenommen wird. Wenn nach Einnahme einer hypnotischen Dosis eines Barbiturats der Patient aus irgendeinem Grund nicht einschläft, können Anzeichen einer Euphorie oder Verwirrung wie bei einem Alkoholrausch auftreten. Bei schweren Schmerzzuständen oder psychogenen Störungen können die Barbiturate ein Delirium hervorrufen (27).

**A n a l g e s i e .** Den Barbituraten fehlt, im Gegensatz zu gasförmigen und flüchtigen Anaesthetika, die Fähigkeit, das Schmerzgefühl ohne eine gewisse Schwächung des Bewusstseins auszuschalten. Im Hinblick auf die meisten experimentellen Kriterien sind sie nicht als Analgetika einzustufen. Im Gegenteil vermögen die Barbiturate in kleinen Dosen die Reaktion auf Schmerzreize zu steigern (27).

Andererseits steigern die Barbiturate die schmerzstillende Wirkung von Aspirin, Pyramidon und anderen Analgetika, weil durch ihre sedative Wirkung die psychische Reaktion auf die Schmerzen abgeschwächt wird. Deshalb werden Barbiturate in geringer Dosierung oft in Verbindung mit Analgetika gegeben (49). Allein für sich vermögen die Barbiturate jedoch bei schweren Schmerzzuständen keine Beruhigung oder Schlaf hervorzurufen (27).

Im Rückenmark werden die Interneurone gehemmt, erst sehr

hohe Konzentrationen unterdrücken die spinalen Reflexe (49).

### β) Atmung:

Barbiturate können die Atmung dämpfen indem sie sowohl den Atmungsantrieb angreifen als auch den Mechanismus, der für den rhythmischen Charakter der Atembewegungen verantwortlich ist (27).

Die Atmung wird normalerweise von drei physiologischen Einflüssen oder "Antrieben" unterhalten, die in verschiedener Weise von Barbituraten oder anderen dämpfenden Mitteln beeinflusst werden:

1. einem "neurogenen Antrieb" (dessen Sitz noch nicht näher erforscht ist),
2. einem chemischen Antrieb, der abhängt vom  $p\text{CO}_2$  und pH des arteriellen Blutes und des Liquors,
3. einem hypoxischen Antrieb ( $p\text{O}_2$ ) (27).

Die Wirkung von  $p\text{O}_2$  wird durch die Chemorezeptoren an Carotis und Aorta vermittelt, während die Auswirkungen von  $p\text{CO}_2$ - bzw. pH-Veränderungen grundsätzlich auf einem direkten Angriff an medullären Strukturen beruhen (27).

Im wachen Zustand beruhen möglicherweise bis zu  $\frac{2}{3}$  der normalen Atmung auf dem "neurogenen Antrieb". Dieser ist bei medikamentösem Schlaf vermindert, die Atmung wird dann hauptsächlich durch direkte Wirkung von  $\text{CO}_2$  und von H-Ionen auf die medullären Atemzentren gesteuert (27).

Mit steigender Barbituratdosis sinkt die Empfindlichkeit der medullären Zentren für pH und  $p\text{CO}_2$ . Das Ausmaß dieses Effektes ist ungefähr proportional der Dosis. Wird die Barbituratkonzentration noch weiter erhöht, so versagt eventuell auch noch der kräftige hypoxische Antrieb, es kommt über eine tiefe Atemdepression zum Atemstillstand (27).

### γ) Andere Organsysteme (27):

Auf das kardiovaskuläre System haben die Barbiturate erst in höheren Dosen eine Auswirkung. Sie führen dann zu einem

peripheren Blutdruckabfall.

Im Gastrointestinaltrakt wirken die Barbiturate dosisabhängig tonus- und peristaltikhemmend, eventuell bis zur Paralyse. Ebenso verhält es sich mit der glatten Muskulatur von Uterus, Uréter und Harnblase.

An der Niere kann es bei akuter Vergiftung zu schwerer Oligurie und Anurie kommen, die dann jedoch hauptsächlich durch den starken Blutdruckabfall bedingt ist.

Die Leberfunktion wird normalerweise von therapeutischen Dosen nicht beeinflusst, es kann aber bei überempfindlichen Patienten zu schwerer Leberschädigung kommen, gewöhnlich verbunden mit einem Exanthem und dem Schwund anderer parenchymatöser Organe (27).

#### d) Stoffwechsel der Barbiturate im Organismus

Die Barbiturate als Säuren oder Salze werden vom Magen-Darmkanal gut resorbiert. Im Blut werden sie in verschiedenem Ausmaße an Eiweiße gebunden. Nur die am Stickstoffatom 3 substituierten Derivate und die Thiobarbiturate sind besonders gut lipoidlöslich, die übrigen Barbiturate verschwinden aus dem Körper durch Abbau und renale Ausscheidung; die Menge, die unverändert ausgeschieden wird, ist für die einzelnen Barbiturate sehr unterschiedlich. So werden vom Veronal bis zu 90 %, vom Evipan so gut wie nichts unverändert ausgeschieden. Der chemische Umbau der Barbiturate findet vorwiegend in der Leber statt. Folgende Abbauprozesse sind bekannt geworden (49):

- 1.) Oxydation und Desalkylierung der Seitenketten (am Kohlenstoffatom 5),
- 2.) Verlust des Alkylrestes am Stickstoffatom 3,
- 3.) hydrolytische Spaltung des Ringes und
- 4.) bei den Thiobarbituraten eine Desulfurierung.

Die Entgiftungsgeschwindigkeit ist für die einzelnen Derivate sehr unterschiedlich: die Konzentration von Phenobarbital bzw. Barbitol im Organismus fällt täglich nur um 15 - 20 %, während das Hexobarbital schon nach wenigen Stunden

restlos umgebaut und ausgeschieden ist. Nach wiederholter Zufuhr werden die meisten Barbiturate schneller abgebaut als nach der ersten Gabe. Dies liegt an einer Aktivitätszunahme der entsprechenden Fermente (Enzyminduktion).

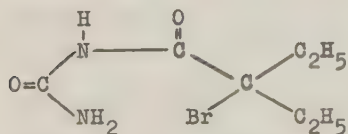
Dieser Mechanismus führt einerseits zu einer Barbituratgewöhnung, d.h. zur Erzielung der gewünschten Schlafwirkung werden nach und nach immer größere Dosen benötigt, zum anderen macht er es erklärlich, daß Barbituratgewöhnte manchmal Überdosierungen überleben, die bei Ungewöhnten mit Sicherheit zum Tode führen würden (49).

## 2. Barbituratfreie Hypnotika

Seit einigen Jahren werden immer häufiger auch Suicidversuche mit barbituratfreien Schlafmitteln beobachtet. IBE und Mitarbeiter (37) haben angegeben, daß der Anteil dieser Vergiftungen auf über 50 % angestiegen sei. Dies ist wohl größtenteils darauf zurückzuführen, daß die meisten Mittel aus dieser Gruppe rezeptfrei und deshalb in beliebiger Menge zugänglich sind. Es wäre sicher angebracht, den Rezeptzwang für alle Schlafmittel einzuführen, mit denen schwere Vergiftungen verursacht werden können, wie es KNAPP und WAGNER (45) für das Doriden gefordert haben.

### a) Monoureide

Aus dieser Gruppe soll nur das häufig verwendete Carbbromal (Handelspräparate "Adalin", "Perdormon") erwähnt werden, ein leichtes Schlafmittel, das vom Magen- Darmkanal schnell resorbiert wird, und dessen Wirkung etwa 3 - 4 Stunden anhält. Die hypnotische Wirkung liegt bei 0,5 - 1,5 g.

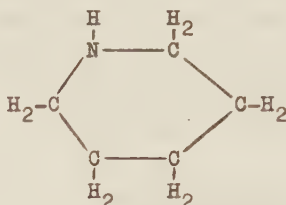


Carbbromal =  $\alpha$ -Bromdiäthyl-acetyl-Harnstoff

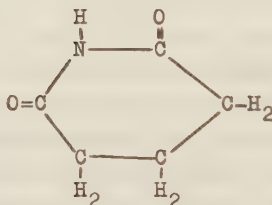
b) Piperidinderivate

Die Abkömmlinge des Piperidins wirken qualitativ wie die Barbiturate, sind aber etwas schwächer als die vergleichbaren mittellang wirkenden Barbiturate. Die therapeutischen Dosen liegen bei 0,2 - 0,5 g.

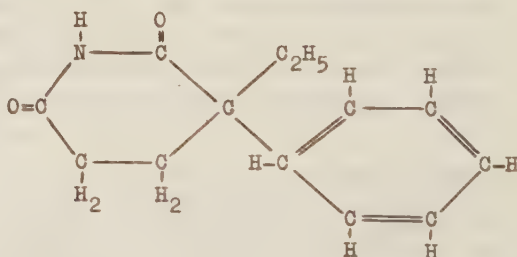
Piperidin



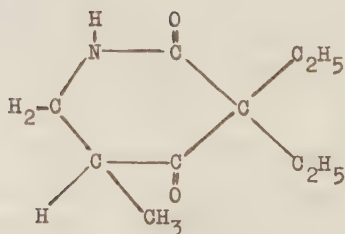
Glutarsäureimid-  
2,6-Dioxopiperidin



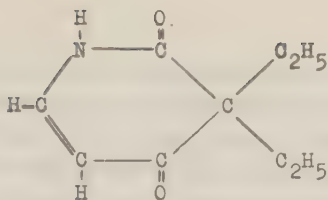
Glutethimid  
"Doriden"



Methyprylon  
"Noludar"



Pyrrithyldion  
"Persedon"



### 3. Kombinierte Präparate

Häufig werden bei Selbstmordversuchen nicht die reinen Schlafmittel verwendet, sondern solche, die mit anderen Substanzen, meist mit Sedativa oder Analgetika, kombiniert sind. Die Wirkung dieser quantitativ geringen Zusätze wird von der des Schlafmittels meist so stark überlagert, daß sie kaum oder gar nicht in Erscheinung tritt.

### G) Klinik der Schlafmittelvergiftungen

Weitaus den meisten Schlafmittelvergiftungen liegt eine Selbstmordabsicht zugrunde. Dabei werden sehr häufig subletale Dosen eingenommen, teils aus laienhafter Überschätzung der Wirksamkeit des Mittels, teils jedoch wohl, weil gar keine ernsthaftige Selbstmordabsicht vorliegt, sondern der Versuch nur demonstrativen Charakter hat.

Vereinzelte kommen auch Patienten zur Aufnahme, die "nur einmal richtig ausschlafen wollten" und aus diesem Grunde eine - meist geringe - Überdosis eingenommen haben.

Rein akzidentelle Vergiftungen mit Hypnotika sind sehr selten. Sie kommen fast nur bei kleinen Kindern vor oder bei Menschen, die bereits auf therapeutische Dosen abnorm reagieren.

## 1. Diagnose

Die Diagnose der Schlafmittelvergiftung läßt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bereits aus der Anamnese stellen: bei den Vergifteten werden Tablettenröhrchen oder -reste gefunden, sie haben ihre Absicht Verwandten oder Bekannten gegenüber geäußert oder "Abschiedsbriefe" hinterlassen.

Fehlen eindeutige anamnestische Angaben, so kann mit dem Beginn der Therapie meist nicht auf das Ergebnis einer chemischen Untersuchung des Mageninhalts oder Urins gewartet werden, sondern die Ursache des Komas muß durch den Ausschluß anderer Möglichkeiten herausgefunden werden (85): eine Kohlenoxydvergiftung läßt sich durch das Fehlen der frischroten Hautfarbe und den negativen Ausfall der Katayamaschen Blutprobe ausschließen, eine Alkoholvergiftung durch das Fehlen des typischen Alkoholgeruches der Atemluft; ist dieser vorhanden, so kann dennoch primär eine Schlafmittelvergiftung vorliegen, da den Selbstmordversuchen häufig ein mehr oder weniger starker Alkoholgenuß vorangeht.

Im Unterschied zur Morphinvergiftung werden die maximal verengerten und reaktionslosen Pupillen vermißt. Bei den schwersten Stadien der Schlafmittelvergiftung reagieren die Pupillen zwar auch nicht mehr auf Lichteinfall, sind jedoch nicht so stark verengert. Das Coma diabeticum ist durch die tiefe Kussmaul'sche Atmung und die starke Blutzuckererhöhung charakterisiert. Am schwierigsten ist die Abgrenzung eines apoplektischen Komas. Sie kann klinisch unter Umständen unmöglich sein.

Die Differentialdiagnose wird bei fehlenden anamnestischen Angaben häufig durch den Umstand erschwert, daß die meisten Schlafmittelvergiftungen in den Abend- oder Nachtstunden zur Behandlung kommen, in denen Laboruntersuchungen nicht immer möglich sind. (85).

## 2. Verlauf (85)

Nach der Einnahme des Mittels treten zunächst ein dumpfes Gefühl im Kopf, Verwirrtheit, Störungen der motorischen Koordination, des Tast-, Gesichts-, und Geschmacksinns, sowie Schluckstörungen auf. Manchmal kommt es zu Übelkeit und Erbrechen. Es folgt ein Schlafzustand, aus dem der Vergiftete anfänglich noch erweckbar ist, der aber bald - je nach Art und Menge des eingenommenen Mittels - in ein tiefes Koma übergehen kann. Das zuerst gerötete Gesicht wird im Stadium schwerer Vergiftung grau und zyanotisch.

Die Atemtätigkeit ist zunächst ruhig und regelmäßig, später oberflächlich und beschleunigt. Der Blutdruck sinkt in schweren Stadien ab, der Puls wird klein und frequent.

Die Pupillen sind mäßig verengert, manchmal verschieden weit, zuweilen entrundet.

Die Reflextätigkeit ist in der Regel abgeschwächt. Je nach Schwere der Vergiftung erlöschen zunächst die Bauchhautreflexe, später die Sehnen- und Periostreflexe, zuletzt die Pupillen- und Cornealreflexe. Der Babinski'sche Reflex kann positiv werden. Ganz vereinzelt tritt einmal eine Hyperreflexie auf.

Komplikationen drohen vor allem von seiten des Respirationstraktes: die lähmende Wirkung der Schlafmittel auf das Atemzentrum führt zu einer Atemdepression, eventuell zum Atemstillstand.

Durch Überfließen von Mageninhalt in die Trachea beim Erbrechen oder bei unsachgemäßer Magenspülung kommt es zur Aspirationspneumonie, infolge der langdauernden Hypoventilation und Bewegungslosigkeit zur hypostatischen Pneumonie in den abhängigen Lungenpartien.

Eine weitere akute Gefahr stellt die Lähmung des Kreislaufzentrums dar, die bis zum vollständigen Kollaps führen kann.

Die häufigsten Todesursachen sind demnach auch Atemstillstand, Pneumonie und Herz-Kreislaufversagen (85).

CLEMMESSEN (13) gibt die Todesursachen bei 109 Fällen folgendermaßen an:

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| Lunge (Pneumonie, Atelektase, Aspiration) | 35    |
| Herz                                      | 37    |
| (Dekompensiertes Lungenödem               | 27    |
| Lungenembolie                             | 6     |
| Coronarverschluß                          | 4)    |
| Nieren (Schockschädigung)                 | 16    |
| Protrahierter Schock nach großer Dosis    | 17    |
| Perforatio aortae                         | 1     |
| Innerhalb von 2 Stunden gestorben         | 3     |
|                                           | <hr/> |
| zusammen                                  | 109   |

Bei einer Gesamtzahl von 2549 Fällen entspricht das einer Mortalität von 4,28 %.

Bei über der Hälfte der Toten hatten somatische Leiden schon vorher bestanden.

Nach Angaben desselben Verfassers aus dem Jahre 1963 (15) ist die Mortalität in der Folgezeit auf 1 - 2 % abgesunken.

### 3. Einteilung der Schweregrade der Vergiftung

Für die Wahl der Therapie ist es wichtig, sich durch genaue klinische Untersuchung und Beobachtung des Verlaufs ein Urteil über den Schweregrad der Vergiftung zu bilden. Die sichersten Anhaltspunkte hierfür sind nach REED und Mitarbeitern (79):

1. das Reflexverhalten,
2. die Atemtätigkeit,
3. die Kreislaufsituation des Patienten.

Entsprechend diesen Kriterien nahmen die Autoren 1952 eine 'Einteilung nach einem physiologischen System' vor, die seither zur Bestimmung des Schweregrades einer Vergiftung als 'Reed-Skala' international eingeführt ist.

Die Patienten werden in 5 Gruppen eingestuft:

- Gruppe 0: Der Patient schläft, kann aber geweckt werden und antwortet auf Fragen. Es zeigen sich keine Ausfallserscheinungen.
- Gruppe 1: Der Patient ist bewußtlos, er reagiert jedoch auf Schmerzreize, die Reflexe sind auslösbar. Kreislauf und Atmung sind intakt.
- Gruppe 2: Der Patient reagiert nicht mehr auf Schmerzreize, die meisten Reflexe sind jedoch noch auslösbar, Kreislauf und Atmung sind intakt.
- Gruppe 3: Es besteht eine totale Areflexie, Kreislauf- und Atmungsverhältnisse sind jedoch in Ordnung.
- Gruppe 4: Bei diesem schwersten Stadium besteht ebenfalls eine totale Areflexie, zusätzlich sind Kreislauf und Atmung insuffizient.

Nicht immer werden sich alle Patienten genau in eine dieser Gruppen einordnen lassen, da die Übergänge nicht scharf abgegrenzt sind, andererseits manche Patienten in einem leichteren Stadium in Behandlung kommen, das erst im Laufe der Zeit in ein schwereres übergeht. So kann sich z.B. ein Patient, wenn er 1 Stunde nach der Gifteinnahme eingeliefert wird, im Komastadium 1 befinden, wird er jedoch erst später eingeliefert, bereits im Stadium 3 oder gar 4 sein. Im allgemeinen jedoch fällt es nicht schwer, den Schweregrad der Vergiftung nach obigen Kriterien zu beurteilen und danach die Wahl der Therapie zu treffen.

Verschiedene Autoren haben die Schweregrade anders eingeteilt, sei es, daß sie nur 3 Stufen wählten (55), oder aber daß sie die Dauer des Komas in die Beurteilung mit einbezogen oder als einziges Kriterium nahmen, was jedoch mehr dem Zwecke der nachträglichen statistischen Erfassung diente (10, 59, 73, 91).

## D) Therapie der Schlafmittelvergiftungen

### 1. Die "skandinavische Methode"

Seit etwa 1950 haben sich die nordischen Autoren, vor allem CLEMMESSEN und NILSSON (13, 14, 15, 16, 70), immer wieder mit der Therapie der Schlafmittelvergiftungen beschäftigt und zum Teil grundlegende Arbeiten darüber veröffentlicht. Diese Aktivität ist wohl in erster Linie der Einrichtung von sogenannten Vergiftungszentren zu verdanken, von denen besonders das des Bispjæberg-Hospitals in Kopenhagen zu erwähnen ist. In dieses Zentrum werden alle Vergiftungsfälle der ganzen Großstadt automatisch eingeliefert. Es ist ganz natürlich, daß die Ärzte einer solchen Institution über eine große Erfahrung verfügen, die einerseits dem einzelnen Patienten zugute kommt und andererseits den mit einem umfangreichen statistischen Material belegten Veröffentlichungen das entsprechende Gewicht verleiht. So ist es wohl zu erklären, daß das im folgenden beschriebene Behandlungsschema allgemein als "nordische Therapie" oder "skandinavische Methode" bezeichnet wird.

CLEMMESSEN (14) stellte 1955 drei Grundsätze der Behandlung auf:

1. Zentralisieren,
2. Kontrollieren,
3. Stabilisieren.

1. Zentralisieren: Sämtliche schweren narkotischen Vergiftungen werden in das bereits erwähnte Vergiftungszentrum eingeliefert. Im Kopenhagener Zentrum kommen jährlich etwa 800 (!) derartige Fälle zur Behandlung.

Geschultes Pflegepersonal und alle erforderlichen technischen Einrichtungen sind in einem solchen Zentrum vorhanden und ständig einsatzbereit, was oft von entscheidender Bedeutung sein kann.

Dieser Grundsatz wird sich in Deutschland leider nicht befolgen lassen, da hier offensichtlich das Krankenhauswesen

und die einschlägige Gesetzgebung anders geartet sind als in Skandinavien und eine derartige Zentralisierung unmöglich machen. Auf dieses Problem soll jedoch hier nicht näher eingegangen werden.

2. Kontrollieren: Hierbei sind gar keine komplizierten Untersuchungen notwendig; man beurteilt die Hautfarbe und den Allgemeinzustand, kontrolliert in regelmäßigen Abständen den Puls, die Atmung, die Körpertemperatur, den Blutdruck, das Hämoglobin und die Diurese. Alle 24 Stunden werden die Konzentrationen von Plasma - Chlorid, Plasma - Bicarbonat, Blutharnstoff und Serumeiweiß bestimmt, dazu eine Röntgenaufnahme der Lunge angefertigt.

3. Stabilisieren: Unter diesem Begriff ist die eigentliche Therapie zusammengefaßt, die im wesentlichen aus pflegerischen Maßnahmen besteht.

Die Magenspülung wird grundsätzlich abgelehnt (9, 13, 14), da bei den meist bewußtlosen, häufig auch reflexlosen Patienten die Gefahr der Aspiration viel zu groß ist, und der überwiegende Teil des Schlafmittels infolge der schnell einsetzenden Pylorusparalyse bei Behandlungsbeginn bereits in den Darm abgewandert ist.

Auch DÖNHARDT (20) hält den therapeutischen Wert der Magenspülung für sehr gering und führt sie nur in frischen Fällen bei erhaltenen Reflexen oder nach vorheriger Intubation durch.

In einer Serie von 141 Fällen, über die PLUM und SWANSON (77) berichten, war bei 7 Patienten die Magenspülung Ursache für Laryngospasmus, Aspiration, Apnoe, Lungenrasseln oder gastrointestinale Blutung. MAHER und Mitarbeiter (59) wendeten die Magenspülung bei 18 Patienten an. Bei dreien trat dabei eine Apnoe auf.

Allenfalls kann eine Aspiration des Mageninhaltes vorgenommen werden, wenn seit der Einnahme nicht mehr als 4 - 5 Stunden vergangen sind (9, 13, 14).

Der größte Wert wird auf eine ausreichende Ventilation der Lunge gelegt: zum Vermeiden einer Hypostase wird der Patient nach TRENDELENBURG gelagert (seitlich, mit leichter Drehung gegen die Bauchlage) und alle 2 Stunden umgelagert. Dieser häufige Lagewechsel dient gleichzeitig der Decubitus-Prophylaxe.

Die Luftwege obstruieren leicht, deshalb wird anfangs alle 15 Minuten, später jede halbe Stunde eine Bronchialtoilette vorgenommen. Man benutzt hierzu einen dünnen Nelaton-Katheter mit zwei Augen, mit dem man bei einigem Geschick alle Hauptbronchien erreichen kann. Beim Absaugen muß man gelegentlich Pausen machen, da man dem Patienten die Atemluft mit wegsaugt, so daß er zyanotisch werden kann.

In schweren Vergiftungsfällen, besonders bei Aspirationsgefahr, wird intubiert. Die Intubation gelingt gewöhnlich leicht, da die Rachenreflexe meist erloschen sind. Falls kein Laryngoskop zur Verfügung steht, kann man auch blind durch die Nase intubieren, wobei man sich nach dem Atemgeräusch im Tubus richtet. Muß der Tubus länger als 24 Stunden liegen bleiben, so empfiehlt sich zur Vermeidung von Larynxödem oder Drucknekrosen die Tracheotomie. Sollte sich eine Atelektase entwickeln, so muß die betreffende Lungenpartie unter Zuhilfenahme eines Bronchoskops gezielt abgesaugt werden. Bei Atemstillstand oder schwerer Ateminsuffizienz wird manuell oder mit einem Beatmungsgerät künstlich beatmet.

Die von CLEMMESSEN (13, 14) und verschiedenen anderen Autoren (50, 55, 71, 91) empfohlene obligatorische Sauerstoffzufuhr ist umstritten (18, 81). Bei sehr schweren Schlafmittelvergiftungen besteht eine zentralbedingte Hypoventilation mit Globalinsuffizienz, wobei die Sauerstoffsättigung vermindert ist und Kohlendioxyd retiniert wird. Dank der Sauerstoffbeatmung nimmt die  $O_2$ -Sättigung zu, der  $CO_2$ -Gehalt des Blutes und die  $CO_2$ -Spannung werden aber nicht beeinflusst. Bei ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz mit  $CO_2$ -Retention ist nun aber die Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf  $CO_2$  nahezu aufgehoben (Gewöhnungseffekt),

die Respiration wird weitgehend durch die Sauerstoffunter-sättigung stimuliert. Wird diese korrigiert, so fällt dieser Reiz weg und das Atemvolumen wird kleiner, noch mehr  $\text{CO}_2$  wird retiniert, die bestehende Acidose nimmt zu, das Koma wird tiefer. Aus den gleichen Überlegungen ergibt sich, daß die gelegentlich zur Stimulation des Atemzentrums empfohlene Verabreichung von Luft- $\text{CO}_2$ - oder Sauerstoff- $\text{CO}_2$ -Gemischen in der Therapie der Schlafmittelintoxikation nicht zu verantworten ist (18, 81).

Verschiedentlich wird angeführt, daß infolge der Atemdepression eine Hypoxämie entsteht, die vor allem im Gehirn zu irreversiblen Schädigungen führen könne.

Um diese Frage zu klären, haben BERNSTEINER und GOTTSTEIN (7) die Sauerstoffaufnahme des menschlichen Gehirns unter Phenothiazinen, Barbituraten und in der Ischämie untersucht. Dies geschah an Hand von Durchblutungsanalysen mit Hilfe der Stickoxydultmethode. Unter ischämischen Bedingungen, wie sie bei cardialer Insuffizienz oder bei Cerebralsklerose gegeben sind, wird der Sauerstoffverbrauch durch vermehrte Sauerstoffausschöpfung sehr konstant gehalten. Die arteriovenöse Differenz für Sauerstoff beträgt dann 10 - 12 Vol.% anstatt normal 6,5 Vol.%.

Anders verhält es sich bei der "Hibernation" mit Phenothiazinen und bei der Barbituratvergiftung: hier sinkt der Sauerstoffverbrauch des Gehirns bis auf weniger als  $\frac{1}{3}$  der Norm ab, ohne daß irreversible Schädigungen beobachtet werden. Dabei kann nicht sicher entschieden werden, ob es sich bei der Sauerstoff-Verbrauch-Senkung nach Barbituratgaben um eine echte Bedarfssenkung, eine Hypochreose, handelt, oder um eine toxische Beeinflussung der Fermentsysteme, was einer histotoxischen Hypoxydose entspräche. Die gute Prognose der Barbituratvergiftungen, selbst bei extrem gesenktem Sauerstoffverbrauch (siehe Tabelle 2), spricht jedoch sehr dafür, daß einer echten Hypochreose, wie z.B. bei der Unterkühlung, eine wesentliche Bedeutung zukommt (7).

Tabelle 2: Sauerstoffausschöpfung und -verbrauch des Gehirns bei Barbituratvergifteten (nach BERNSTEIN und GOTTSTEIN, 7)

| Patient                                                          | Hirndurchblutung<br>( $\text{cm}^3/100 \text{ g/min.}$ ) | art.-ven. Diff. für<br>Sauerstoff (Vol.%) | $\text{O}_2$ -Verbrauch d. Gehirns<br>( $\text{cm}^3/100 \text{ g/min.}$ ) | Arterieller Mittel-<br>druck ( mm Hg) |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Normwerte                                                        | 58,0                                                     | 6,5                                       | 3,7                                                                        | 100                                   |
| 1. Veronalvergiftung<br>nach 24 Std., tief<br>komatös, reflexlos | 28,0                                                     | 3,9                                       | 1,1                                                                        | 104                                   |
| 2. Luminalvergiftung                                             |                                                          |                                           |                                                                            |                                       |
| a) nach 18 Std., tief<br>komatös, reflexlos                      | 44,3                                                     | 3,4                                       | 1,5                                                                        | 68                                    |
| b) nach 24 Std., Pu-<br>pillenreflexe +                          | 45,2                                                     | 3,9                                       | 1,8                                                                        | 68                                    |
| 3. Phanodormvergiftung                                           |                                                          |                                           |                                                                            |                                       |
| a) nach 18 Std., koma-<br>tös, Pupillenre-<br>flexe +            | 28,0                                                     | 6,4                                       | 1,8                                                                        | 77                                    |
| b) nach 24 Std., glei-<br>cher Status                            | 30,0                                                     | 6,6                                       | 2,0                                                                        | 77                                    |
| c) nach 62 Std.,<br>Patient weckbar                              | 38,0                                                     | 7,3                                       | 2,8                                                                        | 95                                    |
| d) nach 66 Std.,<br>Patient wach                                 | 39,4                                                     | 7,6                                       | 3,0                                                                        | 92                                    |

Zur Vermeidung von Infektionen, besonders des Respirations-  
traktes, wird der Patient vielfach unter Antibiotikaschutz  
gestellt. Die Dosis beträgt nach CLEMMESSEN (13) 300 000 E.  
Penicillin täglich. LOCKET und ANGUS (55) empfehlen 6-

stündlich 500 000 E. Penicillin, bis die Patienten 48 Stunden bei Bewußtsein sind. MOESCHLIN (62) gibt täglich, außer 1,8 Mill.E. Penicillin, 1 g Streptothetat gegen die Anaerobier.

In ähnlichem Maße wie die Atmung ist bei der Schlafmittelvergiftung der Kreislauf gefährdet. Die Kreislaufinsuffizienz, die sich durch Blutdruckabfall und Pulsanstieg bemerkbar macht, beruht nicht auf einer Herzschwäche, sondern spielt sich in der Peripherie ab in Form eines "chronischen Schocks" oder einer "Minusdekompensation". Dies ist eine Folge der Lähmung der Vasomotoren bzw. des Vasomotorenzentrums. Bei der peripher bedingten Kreislaufinsuffizienz werden die Blutspeicher im Splanchnicusgefäßgebiet (Leber, Lunge, Milz, Haut) gefüllt. So werden viele "Nebengassen" geöffnet, die schnell zirkulierende Blutmenge in den "Hauptverkehrsstraßen" wird wesentlich kleiner.

Außerdem kommt es durch die extreme Weitstellung der Kapillaren zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Abwanderung von Plasma in den extravasalen Bereich. Die Folge ist eine Bluteindickung, die man am Ansteigen von Hämatokrit- und Hämoglobinwerten feststellen kann.

Bei Schlafmittelvergifteten ist die zirkulierende Blutmenge, die normal 6,6 % des Körpergewichts beträgt, in den meisten Fällen erheblich herabgesetzt und beträgt teilweise nur die Hälfte des Normalwertes, wie bei Untersuchungen mit Hilfe von Trypan-Rot gefunden wurde (32).

Das Ziel der Kreislauftherapie muß also darin gesehen werden, den hypovolämischen und vasomotorischen Kollaps zu vermeiden oder zu bekämpfen. Dies geschieht nach CLEMENSEN (14) auf 2 Wegen:

1. durch die Anwendung vasopressorischer Mittel, wie Noradrenalin und Hypertensin. REUTTER (81) gibt 10 - 15 mg Arterenol oder 2,5 - 5 mg Hypertensin in einer Infusion mit 500 ml 5 %iger Glucose-Lösung und stellt die Tropfenzahl so ein, daß sich der systolische Blutdruck auf 100 - 120 mm Hg hält.
2. durch Auffüllen des Kreislaufs. Es werden 2 - 3 l 5%ige

Traubenzuckerlösung, Ringerlösung oder physiologische Kochsalzlösung in 24 Stunden infundiert (14, 62). Ein drohender Schock wird durch Bluttransfusion, Infusion von Plasmaexpandern wie z.B. Rheomacrodex, oder gelöstem Trockenserum, eventuell auch von konzentriertem Trockenserum (2 Teile Trockenserum, 1 Teil Flüssigkeit), bekämpft. Die letztere Maßnahme dient der Vermeidung eines Lungenödems (13), ebenso wie die verschiedentlich empfohlene subcutane Infusion, da der Körper aus diesem Depot nur so viel Flüssigkeit aufnimmt, wie er kreislaufmäßig braucht und verkraften kann.

Selbstverständlich muß bei all diesen Maßnahmen auf eine entsprechende Urinausscheidung geachtet werden. Keinesfalls darf es zu einer Harnstauung kommen, da durch sie die Ausscheidung der Barbiturate erschwert und die Infektionsgefahr in den ableitenden Harnwegen erhöht wird. Man legt einen Dauerkatheter, der es zugleich ermöglicht, die ausgeschiedene Harnmenge genau zu messen und danach die Nierenfunktion zu beurteilen. Sollte diese nicht ausreichend sein, kann sie mit Diuretika gefördert werden.

Die häufig beobachtete Unterkühlung, vor allem bei Vergifteten, die erst nach längerer Zeit aufgefunden wurden, wird mit physikalischen Mitteln, z.B. dem Lichtbogen behandelt. Dabei muß man Brandwunden durch lokale Überhitzungen vermeiden, da der bewußtlose Patient auf solche nicht reagiert.

Das Auftreten von Fieber ist meist auf Infektionen zurückzuführen. Eine echte zentrale Hyperthermie ist prognostisch ungünstig (62), wird aber nur selten beobachtet, wenn keine Stimulantien angewendet werden (13). Sie wird ebenfalls mit physikalischen Mitteln, z.B. feuchten Umschlägen, bekämpft (81).

## 2. Die analeptische Therapie

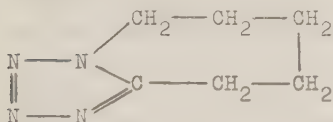
### a) Pharmakologie und Wirkungsweise der Analeptika (49)

Analeptika sind Pharmaka, die in geeignetem Dosenbereich

die Aktivität bestimmter Abschnitte des Zentralnervensystems erhöhen. In höherer Dosierung sind sie Krampfgifte. Aus der Gruppe der Analeptika lassen sich diejenigen Substanzen ausklammern, die eine vorwiegende Anregung der Psyche auslösen.

Eine Indikation für die Analeptika im engeren Sinn ist nur dann gegeben, wenn eine Hemmung des Vasomotoren- oder Atemzentrums vorliegt, die aus vitaler Indikation durchbrochen werden muß. Der therapeutische Effekt der Analeptika ist rein zentral, sie besitzen keine direkte Wirkung auf das Herz, die Gefäße oder die Atemmuskulatur. Die Indikationsbreite der Analeptika wurde im Laufe der Zeit weitgehend eingeschränkt. Bei zentraler Vasomotorenlähmung bewährt sich die Anwendung peripher angreifender Kreislaufmittel im allgemeinen besser.

#### Pentetrazol ("Cardiazol")



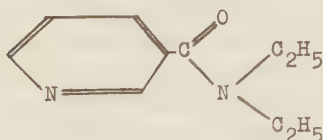
Pentamethylenetetrazol

Bei normalen Versuchstieren treten nach Injektion von Pentetrazol Ruhelosigkeit, motorische Hyperaktivität und gesteigerte Atmung auf. Nach hohen Dosen kommt es zu (tonisch-) klonischen Krämpfen, die bei zu langer Dauer des einzelnen Krampfanfalls durch Anoxie zum Tode führen, da während eines solchen Anfalls eine reguläre Atemtätigkeit unmöglich ist. Die letale Dosis beträgt etwa das 2- bis 3-fache der krampfauslösenden Dosis.

Am narkotisierten Tier tritt die stimulierende Wirkung von Pentetrazol auf das Atemzentrum besonders deutlich hervor, während zur Krampfauslösung höhere Mengen benötigt werden als ohne Vorbehandlung mit Narkotika. Es besteht also ein Wirkungsantagonismus zwischen Pentetrazol und Narkotika, der therapeutisch ausgenutzt werden kann.

Pentetrazol ist gut wasserlöslich, die Injektionslösungen sind 10 %ig. Es kann intravenös, intramuskulär und subcutan injiziert werden.

Nikethamid ("Coramin")



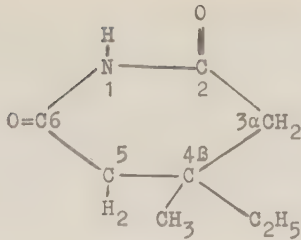
Nikotinsäurediäthylamid wirkt stärker atemanregend als Pentetrazol, so daß ihm bei ausgeprägter Hemmung des Atemzentrums der Vorzug zu geben wäre (49).

Picrotoxin ist ein Gemisch aus 2 Substanzen, von denen nur die eine, das Picrotoxinin  $C_{15}H_{16}O_6$ , analeptische Wirkung besitzt. Seine Wirkung ist der des Pentetrazol außerordentlich ähnlich. Die zentralstimulierende und die krampfauslösende Dosis liegen jedoch sehr nahe beieinander. Ein weiterer Nachteil liegt in dem relativ langsamen Wirkungseintritt, auch nach intravenöser Gabe. Erst etwa 10 - 20 Minuten nach der Injektion erreicht die Wirkung ihren Höhepunkt, nach ca. 2 Stunden ist sie abgeklungen. Picrotoxin war früher in den angelsächsischen Ländern ein sehr beliebtes Analeptikum (49).

Die früher häufig verwendeten Alkaloide Strychnin und Lobelin, sowie das Methamphetamin ("Pervitin") haben heute in der Therapie der Schlafmittelvergiftungen keine Bedeutung mehr (49).

Zum Mittel der Wahl ist seit seiner Einführung durch SHAW und SHULMAN im Jahre 1952 in immer stärkerem Ausmaß das Bemegrid ("Megimid", "Eukraton") geworden.

"Eukraton" <sup>9</sup>



B -Äthyl-Bmethyl-glutarsäureimid  
 = 4-Methyl 4-Äthyl-2,6 - Dioxopiperidin

Es löst ebenfalls eine zentrale Erregung mit Stimulierung des Atemzentrums aus. Bei Überdosierung führt es zu Krämpfen. Megimid wird 0,5 %ig in physiologischer Kochsalzlösung verwendet, die normale Dosis von 10 ml enthält also 50 mg Megimid.

Auf Grund der chemischen Verwandtschaft mit den Barbituraten und vor allem mit dem Glutethimid ("Doriden") wurde zuerst an einen spezifischen oder kompetitiven Antagonismus zwischen Bemegrid und den genannten Schlafmitteln gedacht. Genauere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Wirkung von Bemegrid ebenso unspezifisch ist wie die der anderen Analeptika, es sich also lediglich um einen Wirkungsantagonismus handelt (49).

HAHN und SCHUNK (30, 31) haben im Tierexperiment eine deutliche Überlegenheit des Bemegrid gegenüber anderen Analeptika aufgezeigt.

#### b) Anwendung der Analeptika

Wohl kein Punkt in der Behandlung der Schlafmittelvergiftung ist so umstritten, ist so energisch befürwortet und abgelehnt worden wie die Anwendung der Analeptika. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Analeptika, und speziell das Megimid oder Eukraton, zunächst begeistert aufgenommen und gebraucht wurden, in den letzten Jahren aber in immer stärkerem Maße abgelehnt und aus der Therapie entfernt wurden.

Bei den meisten Befürwortern der Analeptika ist das Ziel der Behandlung nicht, den Patienten mit Gewalt wach zu bekommen, sondern vielmehr, ihn in einen sogenannten "safe state" (46) zu bringen, in dem die Reflexe wieder hergestellt, die Atmung ruhig und regelmäßig, der Blutdruck annähernd normal und die Narkose so flach ist, daß der Patient jederzeit aufgeweckt werden kann.

Im allgemeinen werden Dosen von 10 ml (50 mg) Eukraton in Abständen von 3 - 10 Minuten intravenös injiziert, bis sich der gewünschte Effekt zeigt bzw. bis Anzeichen von Krämpfen auftreten. In diesem Fall werden zwischen den einzelnen Injektionen längere Intervalle eingeschoben (28, 46, 92).

Eine andere Möglichkeit ist, 500 mg Megimid in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung aufzulösen und diese Infusion mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 Tropfen in der Sekunde einlaufen zu lassen (57).

GRUNER und MOLL (28) empfehlen außerdem bei schlechten Kreislaufverhältnissen die intramuskuläre Injektion einer frischen 0,1 %igen PicROTOXINlösung, beginnend mit 20 mg, später 1- bis 2-stündlich 10 mg PicROTOXIN.

Verschiedentlich wurde Megimid mit Daptazol = Lorfan (2,4-Diamino-5-phenylthiazol-hydrobromid) kombiniert, das eigentlich ein Morphiumentagonist ist, jedoch die Wirkung von Megimid unterstützt und eine große therapeutische Breite aufweist. Diese Kombination hat auch bei Vergiftungen mit barbituratfreien Schlafmitteln eine gute Wirkung gezeigt (74, 76).

Als deutlichste Vorteile einer analeptischen Behandlung werden 3 Punkte hervorgehoben (48, 90): Es sollen mit ihr

- 1.) eine längere Intubation vermieden und daher auf die Tracheotomie verzichtet werden können,
- 2.) das Koma verkürzt und damit die Gefahr von Komplikationen vermindert werden können,
- 3.) die Zeit verkürzt werden können, in der der Patient einer intensiven Pflege bedarf, wodurch eine erhebliche Erleichterung für Ärzte und Pflegepersonal zu erzielen sei.

Außerdem sei Eukraton ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel: träten nach Injektion von wenigen ml Eukraton Zukun-  
gen auf, so läge keine Barbituratvergiftung vor (92).

KNICHEL (46) verbindet ein "Maximum an pflegerischer Be-  
treuung (nordische Methode) mit einem Maximum an medikamen-  
töser Therapie": großzügige Anwendung von Antibiotika zur  
Pneumonieprophylaxe, bei älteren Patienten Strophanthin,  
der periphere Kreislauf wird mit Noradrenalin gestützt,  
das Schocksyndrom mit Cortison bekämpft. Außerdem wird  
Eukraton zur Erzielung des erwähnten "safe state" gegeben.  
Mit diesem Behandlungsschema hatte er unter 225 Fällen 2  
Todesfälle zu verzeichnen, die Mortalität war also unter  
1 %.

Eine überwiegende Anzahl von Autoren jedoch steht der An-  
wendung von Analeptika skeptisch oder ganz ablehnend gegen-  
über:

REUTTER (81) hält sie nur in Ausnahmefällen zur Überbrückung  
einer respiratorischen oder zirkulatorischen Notfallsitua-  
tion angezeigt, bis der Patient intubiert, die Bronchial-  
toilette ausführbar ist und mit der künstlichen Beatmung  
begonnen werden kann.

LOUW und SONNE (57) berichteten über 24 Patienten, die sie  
mit Megimid behandelten. Sie bezeichneten die Wiederher-  
stellung der Reflexe als den deutlichsten Effekt. Dabei  
wurde jedoch häufig eine Hyperreflexie mit Krämpfen und in  
einem Fall mit Erbrechen beobachtet, das eine Aspirations-  
pneumonie zur Folge hatte. Es wurde geschätzt, daß in 11  
Fällen der "safe state" früher erreicht, in 8 Fällen die  
Dauer des Komas verkürzt wurde. Die Atmung sei in den mei-  
sten Fällen gebessert worden. Zusammenfassend wurde fest-  
gestellt, daß Megimid nicht eindeutig die Dauer des Komas  
verkürzte, die Barbituratelimination nicht beschleunigte  
und die Patienten nicht wieder zum Bewußtsein brachte, be-  
vor der Barbituratspiegel auf einen Wert gefallen war, bei  
dem man eine Rückkehr des Bewußtseins auch ohne Megimid  
erwarten konnte.

Die Anwendung der Analeptika hat sich in vielen Fällen als wirkungslos erwiesen. So berichten HONEY und JACKSON (36) über einen 30-jährigen Patienten mit einem Blut-Barbiturat-spiegel von 12,4 mg%, der sich in tiefem Koma mit Kreislaufkollaps und zeitweiligem Atemstillstand befand. Bei ihm zeigte die Gabe von insgesamt 500 mg Megimid, in Portionen zu 100 mg alle 5 Minuten, keinerlei Effekt. Die gleiche Beobachtung machte RENNER (80) bei einer 23-jährigen Patientin, die 100 Tabletten Phanodorm (20 g Barbiturat) eingenommen hatte und 300 mg Eukraton erhielt. Auch PANZRAM und FIEHRING (74) erlebten bei 2 von 22 beschriebenen Fällen, daß die Patienten auf hohe Dosen von Cardiazol und Eukraton nicht ansprachen. Einer von diesen beiden starb am 3. Behandlungstag. PRIBILLA (78), der die Wirksamkeit der Analeptika bei barbituratfreien Schlafmittelvergiftungen überprüfte, stellte fest, daß es in den schwereren Fällen auch durch höchste intravenöse Gaben von Cardiazol, Coramin und Pervitin nicht möglich war, eine Aufhellung des Bewußtseins zu erzwingen.

Auch andere Verfasser halten die Anwendung von Analeptika für überflüssig oder nicht unbedenklich (13, 14, 24, 75). Nach ihrer Ansicht bieten sie keine sicheren Vorteile, dagegen erhebliche Nachteile und Gefahren: Sie können die Hypoxämie verstärken und zentrale Läsionen verschlimmern (64, 71). In hoher Dosierung bedingen sie eine zusätzliche Kreislaufbelastung, dabei können sie zu Spastizität und epileptiformen Anfällen führen (66, 90).

LOCKET und ANGUS (55) beobachteten trotz Bewußtlosigkeit konvulsivische Zuckungen von Gliedern und Rumpf: "Wir hatten das Gefühl, beim Gebrauch dieser Mittel in den meisten Fällen mehr die maximale Toleranz des menschlichen Körpers gegen krampferregende Mittel abzuschätzen als eine Barbituratvergiftung zu behandeln."

Häufig treten bei Behandlungen mit Analeptika nach dem Aufwachen Psychosen auf, so bei 15 von 50 Patienten, über die KJÆR-LARSEN berichtete (44). MYSCHETZKY gibt die Zahl der Psychosen mit 18 % an gegenüber nur 3 % bei 2500 konserva-

tiv behandelten Patienten (66).

Abgesehen von diesen Auswirkungen der Weckmittel sprechen am meisten gegen ihre Anwendung die Mortalitätsziffern einiger großer Serien: CLEMMESSEN gab 1954 bei 2549 konservativ, also ohne Stimulantien, behandelten Patienten 109 Todesfälle an, das sind 4,28 % (13). In einer späteren Arbeit desselben Verfassers (15) wird die Mortalität nur noch mit 1 - 2 % angegeben. NORDSTRÖM gelang es, die Mortalität von 10 % in den Jahren 1944 - 1948 durch Weglassen der Analeptika auf 2 % (1949 - 1953) zu senken (71). DOBOS und Mitarbeiter (19) hatten in den Jahren 1952 - 1959 bei 77 mit Analeptika (Coffein, Amphetamin, Picrotoxin) behandelten Patienten 4 Todesfälle zu verzeichnen gegenüber 2 Todesfällen unter 64 Patienten, die ohne die genannten Mittel behandelt wurden. BRESSER und LOENNECKEN gaben für 1951 - 1954 bei 578 analeptisch behandelten Schlafmittelvergifteten eine Mortalität von 9 % an gegenüber 2,8 % bei 867 in den Jahren 1954 - 1957 ohne Analeptika behandelten Fällen (10). BÜTTIGER und ÖSTMAN berichteten über 311 Fälle, davon 110 mäßig schwere und 55 schwere. Sie wandten nur vereinzelt Bemegrid an, und zwar nur als Atemstimulans. Ansonsten behandelten sie nach der skandinavischen Methode und hatten keinen einzigen Todesfall zu verzeichnen (9).

### 3. Die Dialysebehandlung

#### a) Experimentelle Ergebnisse

Im Jahre 1942 stellten KOPPANYI und LINEGAR (47) Versuche mit barbituratvergifteten Hunden an. Sie schlossen deren Kreislauf an den von normalen Partnern an und zwar für die Dauer von einer Stunde. Nach diesem einstündigen "gekreuzten Kreislauf" erwachten die Tiere in durchschnittlich 27 Minuten, während Kontrolltiere mit der gleichen Dosis Barbiturat, jedoch ohne gekreuzten Kreislauf, eine Aufwachzeit von 29 Stunden benötigten. Die Schlußbemerkung ihrer Arbeit lautete damals: "... und sicherlich könnte ein Apparat konstruiert werden, der für eine langsame ständige Blutung des

vergifteten Individuums sorgen und in demselben Maße das entzogene Blut durch normales Plasma oder verträgliches Vollblut ersetzen könnte."

Die extrakorporale Hämodialyse erfüllt wirksam dieses von KOPPANYI und LINEGAR geforderte Prinzip, indem sie dem Patienten sogar sein eigenes Blut, gereinigt von der giftigen Substanz, zurück gibt und diesen Vorgang beständig abwickelt (6).

Nach SCHREINER (84) ist die wirksame Anwendung der Hämodialyse an folgende Voraussetzungen gebunden:

1. Das Giftmolekül muß durch die Zellophanmembran hindurch können und eine vernünftige Eliminationsrate haben.
2. Das Gift muß genügend gut in erreichbaren Anteilen der Körperflüssigkeit verteilt sein. Wenn größere Anteile der aufgenommenen Giftmenge an Protein gebunden sind, in wichtigen Flüssigkeitsanteilen (z.B. Liquor) konzentriert sind oder eine deutliche intrazelluläre Konzentration einnehmen, wird die Wirksamkeit der Dialyse stark begrenzt sein.
3. Es muß ein vernünftiges Verhältnis zwischen Toxizität, Blutkonzentration und Einwirkungsdauer des zirkulierenden Giftes bestehen.
4. Die Menge des dialysierten Giftes sollte eine deutliche Unterstützung der normalen Körperfunktionen sein. Dies sollte Umwandlung, Bindung und Elimination der Substanz durch Darm und Nieren einschließen.

In zahlreichen Experimenten sind die einzelnen Schlafmittel auf ihre Dialysierfähigkeit untersucht worden:

ALWALL und Mitarbeiter (1) führten Experimente mit Ratten durch: die Tiere erhielten eine Dosis von 130 mg Phenobarbital (Luminal) pro kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht, 5 - 6 Stunden danach begann die Behandlung.

Von 23 unbehandelten Kontrolltieren starben 6 nach durchschnittlich 15,3 Stunden, bei den übrigen dauerte die Nar-kose 42 Stunden, wobei in 8 Stunden die Blut- und Barbituratkonzentration um 15,6 % (von 28,8 auf 24,3 mg%) sank

(Mittelwerte).

Bei 5 Tieren wurde eine sogenannte Ultrafiltration durchgeführt, d.h. zwischen Arteria carotis und Vena jugularis wurde ein Zellophan Schlauch eingesetzt, aus dem in einem Vakuum von 150 mm Hg Druck stündlich etwa 150 ml abfiltriert wurden, die gleichzeitig durch Ringerlösung ersetzt wurden. Alle Tiere überlebten, die Narkose dauerte im Durchschnitt 12,2 Stunden, wobei in 8 Stunden die Blut-Barbituratkonzentration um 64,2 % (von 28,9 auf 10,2 mg%) sank.

Bei weiteren 8 Tieren wurde eine extrakorporale Dialyse durchgeführt. Auch hier überlebten alle Tiere, die Narkose dauerte durchschnittlich 11 Stunden, die Blut-Barbituratkonzentration sank in ca. 7 Stunden um 68,6 % (von 29,9 auf 9,4 mg%).

HOELTZELBEIN und Mitarbeiter (35) stellten durch in - vitro- und Kaninchenversuche fest, daß Noctal, Luminal, Pernocton, Veronal, Medinal und Phanodorm in dieser Reihenfolge abnehmend dialysabel sind. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen GOLDHAHN und OTTO (26), die für Veronal-Na, Luminal-Na und Kalypnon-Na eine hohe Eliminationsgeschwindigkeit ermittelten.

YATZIDIS (94) veröffentlichte 1964 einen Bericht über ein von ihm konstruiertes Gerät zur Behandlung von Vergiftungen. Der Apparat besteht aus einem silikonisierten Glaszylinder mit einem Durchmesser von 6 cm und einer Länge von 20 cm, der an beiden Öffnungen durch Filter verschlossen wird. Der Zylinder ist lose bepackt mit ca. 200 g Aktiv-Kohle in gereinigter Körnchenform (Partikelgröße 0,5 - 0,75 mm). Das heparinisierte Blut durchfließt die Anordnung gegen die Schwerkraft, wodurch erreicht wird, daß die Kohlepartikel im Blut schwimmen. Allein durch den arteriellen Druck wird eine Durchflußrate von etwa 140 ml/min erreicht, da der Apparat nur einen geringen Durchflußwiderstand hat. Der Durchfluß kann bei Bedarf durch eine Pumpe auf 200 - 400 ml/min erhöht und anstatt des arterio-venösen Kurzschlusses ein veno-venöser Anschluß benutzt werden. Die Prozedur dauert etwa 30 - 90 Minuten. Die Laborbefunde haben ergeben,

daß mit dieser Methode beachtliche Mengen von Barbituraten, Salicylaten und Glutethimiden entfernt werden können. Die Wirksamkeit hängt - neben der Art der toxischen Substanz - von der Kapazität der Kohle ab, nicht aber vom Serumspiegel des Giftes wie bei der Hämodialyse.

Einen interessanten Beitrag zur Verbesserung der Dialyse lieferten kürzlich SHINABERGER und Mitarbeiter (89). Sie stellten fest, daß die Elimination von Glutethimid (Doriden) deutlich gesteigert wird, wenn die gewöhnliche wässrige Dialysierlösung durch ein Lipid (Baumwoll- oder Olivenöl bei Hämodialyse, 15 % Baumwollsaatöl in 4 %iger Glucoselösung als Emulsion bei der Peritonealdialyse) ersetzt wird. Die geringe Wasserlöslichkeit vieler fettlöslicher Verbindungen (mittel- und kurzwirkende Barbiturate, Doriden u.a.) begrenzt ihre Entfernung durch herkömmliche Dialysiermethoden (Doriden hat einen Lipid-Wasser-Verteilungskoeffizienten von 100). Die hochgradige Fettlöslichkeit der erwähnten Substanzen gestattet nicht nur verhältnismäßig kleine Mengen des Dialysats, die große Mengen davon aufnehmen können, sondern sie verhindert auch eine Rückdiffusion, wenn diese Substanzen einmal eine semipermeable Membran von einer wässrigen Lösung in eine fettige Phase durchwandert haben. Dies bewirkt einen höchst wirksamen Diffusionsgradienten.

Die Konzentrationsraten im Dialysat wachsen bei der Peritonealdialyse mit Fett schneller als bei der extrakorporalen Hämodialyse. Dies läßt darauf schließen, daß Doriden durch die fetthaltigen Zellen des Peritoneums leichter diffundiert als durch die Dialysiermembran aus Zellulose. Die Peritonealdialyse mit Fettlösung rief in der Regel eine deutliche Lipämie hervor, in deren Gefolge ein vorübergehender Anstieg der Blut-Doriden-Konzentration auftrat. Dies weist darauf hin, daß die Doridendiffusion aus den Gewebedepots in das lipämische Plasma gefördert wurde.

Die Verfasser konnten noch nicht über klinische Erfahrungen mit dieser neuen Methode berichten. Bisher wurden Versuche mit Hunden vorgenommen. Da jedoch kein Anhalt dafür be-

steht, daß das Fett-Dialysat durch eine Zellulosemembran hindurchwandert, und da keine ungünstigen Wirkungen beobachtet wurden, ist die klinische Erprobung möglich. Ein großer Nachteil sind allerdings die erheblichen Kosten des Dialysats.

Auf die Anwendung der Peritonealdialyse soll im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden. Das Verfahren wird zwar verschiedentlich für ausgewählte Fälle empfohlen, jedoch wird in jedem Fall die Einschränkung gemacht, daß die extrakorporale Hämodialyse wegen ihrer ungleich größeren Wirksamkeit im allgemeinen vorzuziehen sei (60, 68, 86, 87).

#### b) Ausscheidung der Schlafmittel bei der Dialysebehandlung

Aus mehreren Arbeiten geht übereinstimmend hervor, daß die 'künstliche Niere' bei der Ausscheidung von Barbituraten mindestens 10 mal leistungsfähiger ist als die gesunde menschliche Niere und etwa 50 - 60 mal leistungsfähiger als eine kranke Niere (38, 39, 51, 88).

Aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen, die KYLM und Mitarbeiter (51, angestellt haben:

Sie gaben Patienten, die aus anderen Gründen mit der künstlichen Niere behandelt wurden, eine bestimmte Dosis Barbiturat. Die ausgeschiedene Menge wurde in der Spülflüssigkeit bestimmt. Nierengesunde Vergleichspersonen erhielten die gleiche Dosis des Schlafmittels. Bei ihnen wurde die in der gleichen Zeit im Harn ausgeschiedene Barbituratmenge gemessen. Es ergab sich für Phenobarbital ein Verhältnis von 16 : 1 (66 % : 4 %) und für Amytal-Natrium ein Verhältnis von 36 : 1 (18 % : 0,5 %). Amytal-Natrium zählt zu den mittellang wirkenden Barbituraten, wird größtenteils in der Leber oxydiert und deshalb zu einem geringeren Prozentsatz durch die Nieren eliminiert.

Dieselben Autoren verglichen die Elimination während der Dialyse mit der Spontanausscheidung im gleichen Zeitraum bei 2 Patienten. Beim ersten wurden nach 5-stündiger Dialy-

se aus dem Dialysat 740 mg Barbiturat extrahiert, aus einem vor der Behandlung gewonnenen 5-Stunden-Urin dagegen nur 30 mg. Das ergibt ein Verhältnis von 24 : 1.

Beim 2. Patienten enthielt die Spülflüssigkeit nach 4 1/2-stündiger Dialyse 300 mg Barbiturat, ein 4-Stunden-Urin 10 mg, was einem Verhältnis von 30 : 1 entspricht.

BALME und Mitarbeitern (4) gelang es bei einem Patienten, der 18 g Barbitone (Veronal) eingenommen hatte, und 20 Stunden später bei einer hochgradigen Oligurie einen Blut-barbituratspiegel von 60 mg% aufwies, in einer 8-stündigen Dialyse 5,5 g, in einer weiteren 7-stündigen Dialyse 2,3 g, insgesamt also 7,8 g des Mittels zu entfernen. Es wird angenommen, daß die Spontanausscheidung dieser Menge, selbst ohne Oligurie, 7 Tage gedauert hätte. Bei Richtigkeit dieser Annahme ergibt sich hier ein Verhältnis von etwa 12:1.

Auch für Doriden ist die Eliminationsrate bei der Dialyse beachtlich (34). Bei einer Patientin, die 16 g Doriden eingenommen hatte, wurden während einer 5-stündigen Dialyse folgende Doridenmengen in der Tankflüssigkeit festgestellt:

Nach 2 Stunden 2060 mg, nach weiteren 2 Stunden 1020 mg, nach der letzten Stunde 320 mg, insgesamt also 3400 mg. Die Doriden-Spontanausscheidung liegt ziemlich konstant bei 2 - 3 mg/Stunde (42), das wären in 5 Stunden 10 - 15 mg insgesamt. Die Elimination durch die künstliche Niere war also 225 bis 340 mal höher.

Auch MAHER und SCHREINER (60) geben an, daß die Doriden-ausscheidung bei der Dialyse 30 - 200 mal so hoch ist wie mit dem Urin.

Dem in der Tabelle 3 (s.S.41) gefundenen statistischen Mittelwert für den stündlichen Abfall der Blut-Barbituratkonzentration (6,9 %) entsprechen ungefähr auch die von KESSEL und Mitarbeitern (41) gefundenen Werte, die für

|               |      |                  |
|---------------|------|------------------|
| Phenobarbital | 4,78 | ( $\pm$ 0,43) %, |
| Cyclobarbital | 6,2  | ( $\pm$ 1,1) %,  |
| Barbital      | 7,7  | ( $\pm$ 1,4) %   |

betragen, während die renale Ausscheidung sich in der Grös-

senordnung von 0,42 - 0,63 % in der Stunde bewegte.

Tabelle 3: Die Eliminierung von Barbituraten während der extrakorporalen Hämodialyse bei 26 in der Literatur beschriebenen Fällen

| Autor          | Zahl der Fälle | Dialyседauer (Std.) | Barbituratspiegel vor der Dialyse (mg%) | Barbituratspiegel nach der Dialyse (mg%) | Abfall (Relativ - %) | Stündl. Abfall (Relativ-%) | Eliminierte Barbituratmenge (mg) |
|----------------|----------------|---------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------|
| ALWALL (2)     | 1<br>1         | 7                   | 5,0<br>8,2                              | 2,0<br>1,0                               | 60<br>85             | 8,5                        |                                  |
| BALME (4)      | 1              | (8<br>7)            | 60,0                                    | 16,0                                     | 73                   | 10,1                       | 5500<br>2300)                    |
| GOLDHAHN (26)  | 1              | 9                   | 10,0                                    | 1,0                                      | 90                   | 10,0                       |                                  |
| HAGSTAM (29)   | 13             | 6-8                 | 15,7                                    | 9,2                                      | 42                   | 6,5                        |                                  |
| HONEY (36)     | 1              | 7                   | 12,4                                    | 7,0                                      | 43                   | 6,1                        |                                  |
| KILLE (43)     | 1              | 6                   | 11,0                                    | 7,0                                      | 36                   | 6,0                        |                                  |
| KYLE (51)      | 1<br>1         | 5<br>4,5            | 5,9<br>5,2                              | 3,0<br>3,5                               | 49<br>33             | 9,8<br>7,5                 | 740<br>300                       |
| LUBASH (58)    | 1<br>1         | 5<br>8              | 4,8<br>2,6                              | 2,1<br>1,5                               | 56<br>42             | 11,2<br>5,3                |                                  |
| PLUM (77)      | 1              | 5,5                 | 12,0                                    | 8,0                                      | 33                   | 5,5                        |                                  |
| RENNER (80)    | 1              | 11                  | 13,8                                    | 4,0                                      | 71                   | 6,5                        |                                  |
| VALENTINE (93) | 1              | 5,3                 | 9,9                                     | 6,4                                      | 35                   | 6,6                        |                                  |
| =====          |                |                     |                                         |                                          |                      |                            |                                  |
| Mittelwerte    | 26             | 7,0                 | 13,3                                    | 7,0                                      | 48                   | 6,9                        |                                  |

Während bzw. nach der Dialysebehandlung tritt häufig, nach anfänglicher Aufhellung der Patienten mit Rückkehr der Re-

flexe, eine erneute Vertiefung des Komas mit einem 2. Spitzenwert des Barbituratspiegels auf. Dies wird damit erklärt, daß infolge der raschen Entfernung des Giftes die erloschene Darmperistaltik wieder in Gang kommt, und hierdurch eine Nachresorption des Schlafmittels aus dem Darm-lumen ausgelöst wird (4, 6, 25, 39, 58, 84). Außerdem wird sehr viel von der toxischen Substanz aus dem extravasalen Raum nachgeliefert (25), was sich leicht daran feststellen läßt, daß in der Spülflüssigkeit eine größere Menge des Präparates festgestellt werden kann, als dem Produkt aus Blutvolumen und Konzentration entspricht. Es wird empfohlen, die Dialyse über die übliche Zeit von 6 Stunden hinaus fortzusetzen (84), bzw. bei erneuter Verschlechterung des Zustandes zu wiederholen (6, 40, 68).

#### c) Ergebnisse der Dialysebehandlung

Vergleicht man die Ergebnisse der Dialysebehandlung, gemessen an den Mortalitätsziffern, mit denen der bisher besprochenen Behandlungsmethoden, so schneidet diese scheinbar schlechter ab. An sich sollte man erwarten, daß unter dieser Therapie die Sterblichkeit viel geringer wäre. Es ist jedoch zu bedenken, daß die Hämodialyse nur in sehr schweren und schwersten Fällen von Schlafmittelvergiftungen angewendet wurde und wird, d.h. in den Fällen, die in der Reed-Skala den Stufen 3 und 4 entsprechen. Nun ist bei diesen Schweregraden der Vergiftung die Prognose selbstverständlich wesentlich schlechter als bei den leichteren Formen, ja die Todesfälle kommen, von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, überhaupt nur bei den schwersten Vergiftungsstadien vor. Man darf also die angegebenen Sterblichkeitsziffern nicht isoliert für sich betrachten, sondern muß sie in die Gesamtzahl der Fälle einbeziehen. In diesem Sinne will auch die Tabelle 4 interpretiert sein. Es ist zu erwarten, daß die Sterblichkeit bei der Dialysebehandlung in Wirklichkeit noch etwas höher liegt, da ja nur die Übersichtsarbeiten Aufschluß geben über die letal verlaufenden Fälle, die Berichte über einzelne Fälle jedoch fast ausschließlich positiv sind und die in derselben Klinik vorge-

kommenen Todesfälle verständlicherweise übergehen.

Tabelle 4: Die Mortalität in der Dialysebehandlung der Schlafmittelvergiftung bei 203 Fällen aus der Weltliteratur

| Autor             | Zahl | geheilt | gest. | Todesursachen                                                  |
|-------------------|------|---------|-------|----------------------------------------------------------------|
| ALWALL (2)        | 2    | 1       | 1     | Pneumonie und Lungenödem                                       |
| BALME (4)         | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| BERMAN (6)        | 8    | 6       | 2     | Hirnschädigung (1)<br>Atelektasen (1)                          |
| GÁL (25)          | 14   | 13      | 1     | schwere Pneumonie und Atelektase                               |
| HOELTZENBEIN (34) | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| HOELTZENBEIN (35) | 2    | 1       | 1     | Hirnschädigung                                                 |
| HONEY (36)        | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| KESSEL (41)       | 77   | 50      | 27    | -                                                              |
| KYLE (51)         | 2    | 2       | -     | -                                                              |
| LUBASH (58)       | 19   | 13      | 6     | Herzinfarkt (1),<br>Herzstillstand (1)<br>Bronchopneumonie (3) |
| MULLAN (65)       | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| PLUM (77)         | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| RENNER (80)       | 2    | 2       | -     | -                                                              |
| SCHREINER (84)    | 15   | 14      | 1     | Apoplexie                                                      |
| SETTER (87)       | 56   | 39      | 17    | Herz-Atmungsversagen, Pneumonie                                |
| VALENTINE (93)    | 1    | 1       | -     | -                                                              |
| Insgesamt         | 203  | 147     | 56    | (Mortalität = 27,6 %)                                          |

Wichtig erscheint die Tatsache, daß keine der zahlreichen Arbeiten über die Behandlung der Schlafmittelvergiftungen mit der "künstlichen Niere" aussagt, daß diese Prozedur den Verlauf ungünstig beeinflußt hat oder gar ursächlich für

den Tod eines Patienten war. Durchweg wird hervorgehoben, daß die Dialyse in vielen Fällen als lebensrettend anzusehen ist (6, 65 u.a.). Sie ist als kausale Therapie (GOLDHAHN, 26) anzusehen und bietet gegenüber den rein symptomatischen Maßnahmen folgende Vorteile:

1. Die toxischen Substanzen werden in mehr als der 10-fachen Menge in der Zeiteinheit eliminiert.
2. Die Dauer des Komas wird erheblich verkürzt.
3. Die Gefahr der Komplikationen von seiten des Kreislaufs und des Respirationstraktes vermindert sich.
4. Irreversible Schädigungen des Zentralnervensystems und anderer lebenswichtiger Organe durch die langdauernde Gifteinwirkung werden - soweit nicht bereits bestehend - vermieden.
5. Störungen im Elektrolythaushalt können durch entsprechende Zusammensetzung der Spülflüssigkeit leicht beseitigt werden.
6. Eine eventuell bestehende Hypo- oder Hyperthermie kann durch die Temperatur des Dialysats günstig beeinflusst werden.

Aus der Vielzahl von Berichten über gute Erfolge mit der Dialysebehandlung (2, 4, 9, 29, 34, 35, 36, 39, 40, 41, 51, 58, 65, 77, 80, 84, 87, 93) sollen hier nur einige besonders anschauliche Auszüge wiedergegeben werden:

- 1.) Eine 50-jährige Patientin hatte vor unbekannter Zeit eine unbekannte Menge Nembutal eingenommen. Bei der Einlieferung war sie tief komatös, völlig reflexlos, und reagierte auf keinerlei Schmerzreize. Trotz Routine-Therapie in Form von Intubation, Absaugen, Antibiotika, Analeptika und intravenöser Dauertropfinfusion blieb sie bewußtlos und verfiel nach 36 Stunden zusehends. Der Blutdruck sank auf 80/40 mm Hg, es entwickelte sich eine Atelektase und die Tracheotomie wurde erforderlich; dennoch war sie leicht zyanotisch. Daraufhin wurde die extrakorporale Hämodialyse durchgeführt. Nach 1½ Stunden stieg der Blutdruck, nach 4 Stunden konnten erstmalig die tiefen Sehnenreflexe ausgelöst werden. Bei Beendigung der Dialyse nach 5 Stunden war

der Blutdruck normal, die tiefen Sehnenreflexe vorhanden. Nach intravenöser Gabe von 3 mg Picrotoxin bewegte sich die Patientin, wogegen sie vorher auf große Dosen dieses Weckmittels nicht reagiert hatte. Der Blut-Barbituratspiegel war während der ersten 2 Stunden von 5,9 auf 3 mg% gesunken, dann jedoch trotz dauernder Ausscheidung nicht mehr, da Barbiturat aus dem Gewebe nachgeliefert wurde. 8 Stunden nach der Dialyse war die Patientin bei Bewußtsein, die Vergiftung heilte folgenlos (51).

- 2.) Eine 55-jährige Patientin hatte 40 Tabletten "Doriden forte" (16 g Glutethimid) eingenommen. Nach 16 Stunden wurde sie reflexlos in tiefem Koma eingeliefert. Zunächst wurden eine Magenspülung vorgenommen und eine Dauertropfinfusion von Glucoselösung mit "verschiedenen Exzitantien" angelegt. Zusätzlich wurde mit Sauerstoff beatmet. Durch diese Maßnahmen konnte zwar der Kreislauf intakt gehalten werden, der Allgemeinzustand aber verschlechterte sich unter Auftreten einer Bronchopneumonie zusehends. Nach 40 Stunden wurde eine 5-stündige Dialyse begonnen:

Nach einer Stunde waren der Trachealreflex und einige Schmerzreflexe auslösbar, nach 2 Stunden reagierte die Patientin auf Anruf und versuchte zu sprechen, nach 3 Stunden war die Atmung regelmäßig, einfache Fragen wurden beantwortet. Eine Stunde später war eine Unterhaltung möglich. Am Ende der Behandlung war die Patientin nach eigenen Angaben nur noch "etwas müde" (siehe auch Seite 40) (34).

- 3.) Eindrucksvoll ist der Fall einer 66-jährigen Patientin, die eine 'große Menge' Amylobarbitone-Natrium eingenommen hatte, und deren Blut-Barbituratspiegel 4,1 mg% betrug. Der praktische Arzt hatte sie bereits für tot gehalten, in der Klinik wurde jedoch ein systolischer Blutdruck von 50 mm Hg festgestellt, die Herztöne waren gerade noch zu hören, die Pupillen- und Cornealreflexe waren erloschen. Bei der Aufnahme bestand keine Spontanatmung, deshalb wurde mechanisch beatmet. Unter der

sofort durchgeführten Dialyse stieg der Blutdruck auf 160/90 mm Hg, und die Patientin erholte sich vollständig.

Es wird gefordert, daß ein Elektrokardiogramm gemacht werden müsse, wenn nur der geringste Zweifel am Tod eines Barbituratvergifteten bestehe (65).

#### d) Indikation zur Dialyse

Aus den anamnestischen Angaben, dem erhobenen Befund und dem klinischen Verlauf ergeben sich für die Durchführung einer extrakorporalen Hämodialyse folgende Kriterien:

#### Aus der A n a m n e s e :

1. Einnahme einer mit Wahrscheinlichkeit tödlichen Dosis des Medikaments von wenigstens  
3,0 - 3,5 g bei kurzwirkenden Barbituraten  
4,0 - 6,0 g bei mittellangwirkenden Barbituraten  
5,0 - 8,0 g bei langwirkenden Barbituraten  
ca. 10 g und mehr bei Glutethimiden (25, 54, 59, 69, 84, 86).
2. Einnahme einer zusätzlichen toxischen Substanz in großen Dosen, z.B. Alkohol, Tranquilizer u.ä. (93).
3. Vorbestehen einer schweren Krankheit, besonders Herzinsuffizienz, Leber- und Nierenschädigung oder eines Umstandes, der das Risiko eines verlängerten Komas vergrößert (25, 59, 81, 84, 86, 93).

#### Aus dem B e f u n d :

4. Fehlende Reflexe (59, 69, 84, 86, 93):
  - a) Schmerzreflexe
  - b) tiefe Sehnenreflexe
  - c) Hustenreflex
  - d) Cornealreflexe
  - e) Pupillenreflexe
5. Eine möglicherweise tödliche Schlafmittelkonzentration im Blut (59, 84, 86, 93):  
3,5 mg% bei kurzwirkenden Barbituraten  
8,0 mg% bei langwirkenden Barbituraten

3,0 mg% bei Glutethimiden

6. Darniederliegen von Vitalfunktionen (25, 59, 69, 84, 86, 89):

respiratorische Insuffizienz, Zyanose

Kreislaufschock

geschädigte Herztätigkeit.

7. Schwere Komplikationen (58, 59, 69, 80, 81, 93)

Aspirationspneumonie

Oligurie bzw. Anurie

Hyperpyrexie.

#### Aus dem Verlauf:

8. Zunehmende Tiefe des Komas (58, 59, 84, 86).

9. Keine Ansprechbarkeit auf symptomatische Behandlungsmethoden (25, 69, 81).

10. Auftreten eines der unter Punkt 6. und 7. aufgeführten Umstände (59, 81, 84, 86).

Die früher vertretene Ansicht, daß die Anwendung der Hämodialyse nur bei langwirkenden Barbituraten sinnvoll sei (39, 77), läßt sich nicht aufrechterhalten.

Vor allem SETTER und Mitarbeiter (87) haben in der Behandlung der Vergiftung mit kurzwirkenden Barbituraten große Erfahrung gesammelt. Sie führten in 40 dieser Fälle die Dialyse durch. Die Halbwertszeit der kurzwirkenden Barbiturate, d.h. die Zeit, in der die Hälfte der Substanz ausgeschieden ist, wurde von 30 auf 14 Stunden verkürzt.

Bei einem Patienten betrug die Barbiturat-Clearance bei der Dialyse 30 ml/min, die renale Barbiturat-Clearance nur 3-4 ml/min, es war also auch hier etwa der 10-fache Effekt zu verzeichnen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es in den schwersten Fällen der Schlafmittelvergiftung, bei denen mehrere der oben erwähnten Kriterien zutreffen, durchaus angebracht ist, die extrakorporale Dialyse als kausale Therapie durchzuführen.

#### 4. Diuretische Maßnahmen

Unter dem Oberbegriff "Diuretische Maßnahmen" sollen hier die forcierte Diurese, die osmotische Diurese und die Alkalinisierung des Urins behandelt werden. Da sie in den meisten Fällen nebeneinander angewendet werden und sich begrifflich oft nicht scharf gegeneinander abgrenzen lassen, erscheint es zweckmäßig, sie im Zusammenhang zu betrachten.

##### a) Experimentelle Ergebnisse

Schon 1938 entdeckten CUTTING und KOPPANYI (17), daß eine plötzliche Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsanteiles durch massive intravenöse Infusionen bei barbituratvergifteten Versuchstieren die Barbituratmenge im Gewebe senkte. Diese Tatsache wurde auf die Senkung der Barbituratkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit und einem daraus resultierenden Übertritt des Mittels aus dem Gewebe in den Blutstrom zurückgeführt.

ALWALL und Mitarbeiter (1) behandelten im Rahmen ihrer bereits auf Seite 36 f. erwähnten Versuche auch eine Reihe von Tieren mit der Technik der "forcierten Diurese":

5 der Ratten, die eine Dosis von 130 mg Phenobarbital (Luminal) pro kg Körpergewicht erhalten hatten, bekamen 250 ml Ringerlösung pro kg Körpergewicht infundiert. Keines der Tiere starb, die Narkose dauerte durchschnittlich 40,5 Stunden, die Blut-Barbituratkonzentration sank in 7 Stunden um 29,6 % von 28,0 auf 19,7 mg%, einem stündlichen Konzentrationsabfall während der Behandlung von 4,2 % entsprechend.

Weitere 10 Tiere erhielten eine Infusion mit 500 ml Ringerlösung pro kg Körpergewicht. Auch von diesen Tieren starb keines. Die Narkose dauerte im Durchschnitt nur 28,4 Stunden, die Barbituratkonzentration sank in 9 Stunden um 31,4 % von 27,7 auf 19,0 mg%, einem stündlichen Konzentrationsabfall während der Behandlung von 3,4 % entsprechend.

Von 23 unbehandelten Kontrolltieren starben demgegenüber 6, bei den übrigen dauerte die Narkose durchschnittlich 42 Stunden, wobei in 8 Stunden die Barbituratkonzentration um

15,6 % von 28,8 auf 24,3 mg% sank. Der stündliche Konzentrationsabfall betrug also hier 2 %.

## b) Methoden

Als forcierte Diurese, die diesen Namen rechtfertigt, ist eine stündliche Menge von wenigstens 500 ml, in 24 Stunden also 12 l, Urin anzusehen (60). Diese große Menge läßt sich natürlich nicht allein durch die intravenöse Zufuhr von entsprechend viel Flüssigkeit, z.B. Traubenzuckerlösung, physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung, erreichen. Vielmehr muß die verstärkte Ausscheidungstätigkeit der Niere durch zusätzliche Mittel in Gang gebracht und aufrecht erhalten werden. Die nächstliegenden sind hier natürlich hochwirksame Diuretika wie z.B. Lasix und Hydromedon, die z.B. von LINTON (54) und NEUHAUS (68) zur Einleitung der Diurese verwendet werden. Der Applikation dieser Mittel geht eine Hydratation mit 5 %iger Traubenzuckerlösung bzw. physiologischer Kochsalzlösung voraus.

Zu erwähnen ist, daß das Behandlungsschema der Bonner Medizinischen Universitätsklinik anders ist. Hierzu siehe später S.67f.

Für die Durchführung der osmotischen Diurese wurden vielerlei Möglichkeiten empfohlen, die sich tabellarisch nur schwer zusammenfassen lassen. Sie seien deshalb hier in abgekürzter Form wiedergegeben:

### 1. Harnstoff

MYCHETZKY und LASSEN (67), und wohl in Anlehnung an diese auch NEUHAUS (68) verwendeten 2 Lösungen zur Erzielung einer osmotischen Diurese:

#### I. Elektrolytlösung, enthält pro Liter:

12 mval NaCl

12 mval KCl

100 mval (18 g) Glucose und

40 mval Natrium-Laktat zur Alkalinisierung des Urins.

Die Lösung wurde im Autoklaven sterilisiert.

## II. Harnstofflösung, enthält pro Liter:

500 g Harnstoff

155 mval NaCl

Die Lösung wurde durch Filtration sterilisiert.

In den ersten 4 Stunden wurden stündlich 300 ml Elektrolyt- und 80 ml Harnstofflösung gegeben, danach stündlich 600 ml Elektrolyt- und 30 ml Harnstofflösung, die später auf 20 oder sogar 10 ml reduziert werden konnten, ohne daß eine Flüssigkeitsretention auftrat. Die Blut-Harnstoffkonzentration durfte 400 mg% nicht übersteigen, die Flüssigkeitsretention nicht mehr als 1 l in 24 Stunden betragen. Um eine Hypocalzämie zu vermeiden, wurde alle 8 Stunden 1 g Calcium-Lävulinat gegeben. Wenn der Patient aufwachte, wurde die Harnstofflösung abgesetzt, die Elektrolytlösung lief noch einige Stunden mit verringertem Quantum weiter.

### 2. Mannit

NEUHAUS (68) infundiert zunächst eine Probedosis von 50 - 100 ml 20 %iger Mannitlösung. Setzt nach 1-2 Stunden eine überschießende Diurese ein, so werden bis 500 ml in 2 - 3 Stunden gegeben. Bei gutem Erfolg wird die Prozedur am nächsten Tag mit geringerer Dosis wiederholt.

SETTER und Mitarbeiter (87) verabreichen nach anfänglicher Hydratation ca. 0,5 g Mannit pro kg Körpergewicht. Dann werden für die nächsten 3 Stunden abwechselnd 5 %ige Dextrose- und physiologische Kochsalzlösung, beide mit 5 % Mannit, gegeben. Als Elektrolyte werden 10 - 20 mval/l KCl, und bei Vergiftungen mit langwirkenden Barbituraten zusätzlich 45 mval/l Natrium-Bikarbonat zur Alkalinisierung des Urins, zugesetzt.

Eine 5 %ige Glucoselösung induziert über eine Glucosurie eine verstärkte Diurese. Infusionen mit Natrium-Bikarbonat und Kochsalzlösungen bewirken ebenfalls eine osmotische Diurese.

### 3. THAM (Tris- (hydroxymethyl-) aminomethan)

THAM ist ein Puffer, der ursprünglich zur Therapie der

Säurevergiftung eingegeben wurde (49). Es wirkt aber gleichzeitig auch als Diuretikum. BALAGOT und Mitarbeiter (3) berichten über den Fall einer 22-jährigen Patientin, die "eine Handvoll" Barbiturat-Tabletten und zusätzlich verschiedene Mengen Schilddrüsenextrakt, Aspirin und andere Mittel eingenommen hatte. Sie erhielt eine Infusion von 36,3 g THAM in 1000 ml Aqua dest.. Da THAM einen Elektrolytverlust durch die Niere bewirkt, wurden der Infusion 1,75 g NaCl und 0,37 g KCl beigelegt.

Mit der ersten Dosis wurde in 4 Stunden eine Menge von 3400 ml Urin erzielt, die 396 mg Barbiturat enthielten, während vorher spontan in der gleichen Zeit nur 82 mg Barbiturat ausgeschieden worden waren.

Nach einer weiteren THAM-Infusion wurden 2700 ml Urin gewonnen, die 376 mg Barbiturat enthielten.

Der Barbituratspiegel fiel von anfänglich 10 mg% auf 8,3 und schließlich auf 6,1 mg%. Nach 20 Stunden war die Patientin völlig wach.

#### 4. Alkalinisierung des Urins

THAM als Säureantagonist bewirkt eine Alkalose von Blut und Urin (das Blut-pH lag in dem erwähnten Fall bei 7,50 - 7,58). Die Alkalose mildert das Koma. Der Mechanismus dabei ist folgender: im Extrazellulärraum wird im alkalischen Milieu undissoziiertes Barbiturat ionisiert, die Konzentration des undissoziierten Barbiturats nimmt ab. Nur dieses kann die Zellmembran passieren. Da nun ionisiertes Barbiturat laufend durch die Nieren ausgeschieden wird, wird dauernd ein Konzentrationsgefälle vom intrazellulären undissoziierten über das extrazelluläre undissoziierte zum extrazellulären ionisierten - und damit pharmakologisch unwirksamen - Barbiturat aufrechterhalten, d.h. die pH-Verschiebung wirkt sich günstig auf den Abfall der intrazellulären Barbituratkonzentration aus. Gleichzeitig fördert die Alkalose die Ausscheidung des Barbiturats in der Niere. Dies gilt jedoch nur für langwirkende Barbiturate, bei kurzwirkenden zeigt die Alkalinisierung von Blut und Harn keinen

## Effekt (87).

Zur Alkalinisierung des Urins werden 20 - 45 mval/l Natrium-Bikarbonat (63, 68, 87) bzw. Natrium-Laktat (67) verwendet. Bei 7 Patienten, die wegen einer aufgetretenen Atemkompli-kation intubiert oder tracheotomiert werden mußten, führ-ten MOLLARET und Mitarbeiter die Alkalinisation mit einer 3 %igen hypertonen Bikarbonatlösung durch. Dies bewirk-te zwar eine sekundäre Atemdepression infolge der schweren metabolischen Alkalose, was jedoch wegen der Möglichkeit der künstlichen Beatmung nicht ins Gewicht fiel (63).

### a) Ergebnisse

OHSSON und FRISTEDT (73) berichteten 1962 über 605 Fälle aus 10 Jahren, die im Rahmen der skandinavischen Methode einer "Blut-Wäsche" (blood-lavage) unterzogen wurden, die gewissermaßen als Vorläufer der heutigen "forcierten Diu-rese" zu betrachten ist. Dabei wurden in 24 Stunden durch-schnittlich 7,2 l Flüssigkeit infundiert. Die damals haupt-sächlich befürchtete Gefahr des Lungenödems trat nicht ein einziges Mal auf. Von den 605 Patienten starben 14, die Letalität war also 2,3 %.

Von 93 Patienten aus den Jahren 1955 - 1959, über die MOLLARET und Mitarbeiter (63) schreiben, wurden 35 mit an-aesthesiologischen Maßnahmen und forcierter Diurese behan-delt. Von diesen starb einer 4 Tage nach dem Aufwachen an Lungenembolie.

Bei 58 Patienten wurde die Alkalinisierung von Plasma und Urin durchgeführt. Von diesen starb keiner.

Bei 8 Patienten aus der ersten Gruppe, die 5 g oder mehr langwirkende Barbiturate eingenommen hatten, war die Dosis im Mittel 6,8 g, das Koma dauerte 7,1 Tage.

Bei 15 Patienten der gleichen Kategorie aus der 2. Gruppe war die Dosis im Mittel 7,7 g, das Koma dauerte jedoch nur 3,8 Tage (63).

MYSCHEZKY und LASSEN (67) behandelten in 2 Jahren 57 Pa-

tienten mit der osmotischen Diurese. Zwei davon starben an Hirnblutung und einer im Schock und Lungenödem. Die Haupttodesursache im letzteren Fall war nach Angaben der Verfasser eine Überladung des Gefäßsystems, verursacht durch Blut- und Serum-Antischocktherapie und eine Retention von 2 l Flüssigkeit während der Diuresebehandlung.

Die osmotische Diurese dauerte durchschnittlich 42 Stunden, wobei in 24 Stunden durchschnittlich 12,1 l alkalischer Urin produziert wurden. Die Barbituratausscheidung betrug zwischen 2,1 g (bei Allyl-isopropyl-barbitursäure) und 6,9 g (bei Diäthylbarbitursäure), die Eliminationsrate lag zwischen 36 % (Äthylphenylbarbitursäure) und 72 % (Diallyl-barbitursäure) in 24 Stunden.

Bei zwei Patienten, die früher schon mit der gleichen Barbituratvergiftung eingeliefert worden waren, damals aber noch nicht diuretisch behandelt wurden, konnte man an Hand der Barbituratspiegelverläufe eine eindeutige Überlegenheit der diuretischen Behandlung verfolgen.

Bei den 57 Patienten wurde die Dauer des Komas im Vergleich zu 82 Kontrollfällen aus den zwei vorangegangenen Jahren, von denen 14 starben, auf die Hälfte bis  $\frac{1}{4}$  verkürzt.

Die Methode ist auch für andere renal eliminierbare Substanzen (Doriden) anwendbar (52, 67).

Nach MAHER und SCHREINER steigt durch die osmotische Diurese die Eliminationsrate von Pentobarbital um 20 %, die von Phenobarbital wird verdoppelt (60).

Die Vorteile diuretischer Maßnahmen in der Behandlung der Schlafmittelvergiftung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- 1.) schnellere Rückkehr des Bewußtseins,
  - 2.) weniger Medikamentenbedarf zur Hebung des Blutdrucks,
  - 3.) keine Nierenkomplikationen (Schockniere),
  - 4.) keine Hyperthermie,
  - 5.) verminderte Neigung zur Belagbildung in den Atemwegen
- (73),

- 6.) einfache Durchführung; wenn einmal angelaufen, kann sie von einer Schwester fortgesetzt werden,
- 7.) keine großen Risiken und Belastungen für den Patienten,
- 8.) über einen entsprechend längeren Zeitraum ist die Therapie genau so wirksam wie die Hämodialyse (67).

E) Schlafmittelvergiftungen an der Bonner Medizinischen  
Universitätsklinik aus den Jahren 1955 - 1966

1. Übersicht

In der Zeit vom Oktober 1955 bis zum Juli 1966 wurden in die Bonner Medizinische Universitätsklinik insgesamt 141 Patienten mit Schlafmittelvergiftungen eingeliefert.

Von diesen wiesen nach der Reed-Skala (siehe Seite 20-21) den Schweregrad

|   |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| 0 | = | 46 Patienten,         |
| " | " | 1 = 44 Patienten,     |
| " | " | 2 = 14 Patienten,     |
| " | " | 3 = 19 Patienten,     |
| " | " | 4 = 18 Patienten auf. |

5 der Patienten starben.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten ist aus den Abbildungen 1 und 2 ersichtlich (s. Seite 55).

100 Patienten (71 %) waren Frauen, 41 Patienten (29 %) waren Männer.

Die älteste Patientin war eine 73-jährige Witwe, die an einer paranoiden Alterspsychose litt, die jüngste eine 15-jährige Arbeiterin, bei der das Motiv des Suicidversuches nicht festgestellt werden konnte.

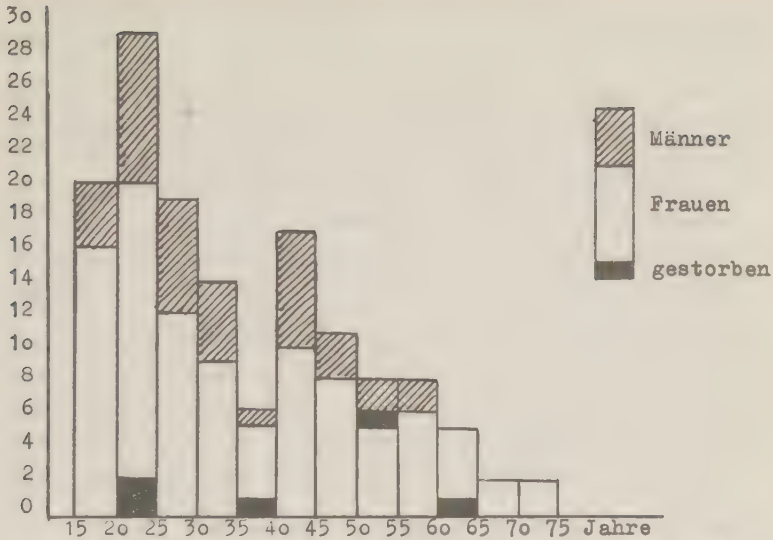


Abb.1: Alters- und Geschlechtsverteilung bei 141 Schlafmittelvergifteten (in Altersstufen zu 5 Jahren)

Besonders deutlich wird das Überwiegen der jüngeren Jahrgänge in Abbildung 2.

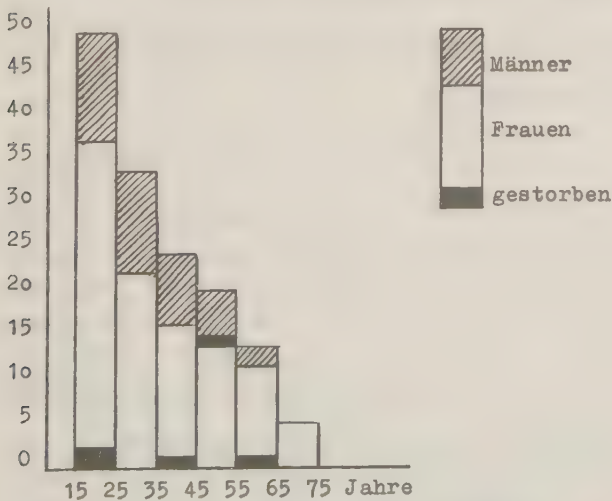


Abb.2: Alters- und Geschlechtsverteilung bei 141 Schlafmittelvergifteten (in Altersstufen zu 10 Jahren)

Bezüglich des Familienstandes ergibt sich folgende Aufteilung der Patienten:

| Familienstand | männlich | weiblich |
|---------------|----------|----------|
| ledig         | 20       | 48       |
| verheiratet   | 18       | 48       |
| verwitwet     | 2        | 3        |
| geschieden    | 1        | 1        |
| zusammen      | 41       | 100      |

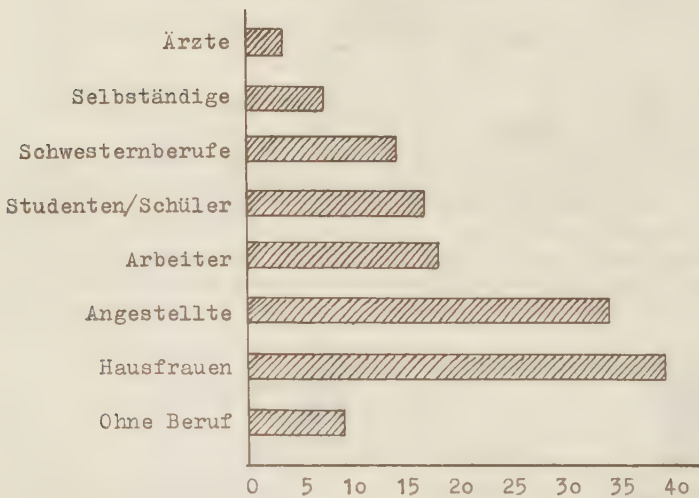


Abb.3: Berufliche Stellung der 141 Schlafmittelvergifteten

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich, wird die Hauptgruppe der Patienten von den Hausfrauen gestellt. Auffallend erscheint die Zahl von 14 Patientinnen, die in Schwesternberufen tätig waren. Dies dürfte mit der leichten Zugänglichkeit von Schlafmitteln in diesem Beruf sich erklären lassen.

In 136 Fällen (96,5 %) lag der Schlafmittelvergiftung eine Suicidabsicht zugrunde. 17 mal war es ein wiederholter Selbstmordversuch, 2 der Patienten kamen im Berichtszeitraum 2-mal in die Medizinische Klinik zur Aufnahme, eine

62-jährige Hausfrau im Abstand von 3 Monaten, ein 28-jähriger Student im Abstand von 2 Jahren.

Die weitaus überwiegenden Motive waren bei den Verheirateten Ehezerwürfnisse (40 %), bei den Unverheirateten Streit mit dem Freund bzw. der Freundin (32 %). Andersgeartete Zwistigkeiten im häuslichen und familiären Bereich waren in 30, berufliche und finanzielle Schwierigkeiten in 17, Krankheiten und heftige Schmerzen in 11 und allgemeine Depression in 6 Fällen als überwiegende Motive anzusehen.

In 18 Fällen konnte der Anlaß des Suicidversuches nicht festgestellt werden. 15 Patienten wurden vom Psychiater als Psychopathen eingestuft, 5 waren trunksüchtig. Bei 5 Patientinnen fiel die Einnahme des Schlafmittels mit dem Beginn der Menstruation zusammen.

## 2. Eingenommene Mittel

Die Einnahme von barbiturathaltigen und barbituratfreien Mitteln hielt sich über den angegebenen Zeitraum etwa die Waage, wobei festzustellen ist, daß die Einnahme von barbituratfreien Schlafmitteln in den letzten Jahren zugenommen hat. 43 Patienten hatten ausschließlich Barbiturate genommen, davon 8 kurzwirkende, 17 mittellangwirkende und 18 langwirkende. In 18 Fällen waren Kombinationen verwendet worden, die vorwiegend Barbiturate enthielten.

51 mal wurden barbituratfreie Schlafmittel genommen, davon 12 mal zusammen mit anderen Mitteln. Die zusätzlich eingenommenen Medikamente waren meist Analgetika oder Psychopharmaka.

Die beliebtesten Schlafmittel waren bei den Barbituraten die Cyclohexenyl-äthyl-barbitursäure ("Phanodorm"), die 20 mal eingenommen wurde, und unter den übrigen Mitteln das Bromdiäthylacetylcarbamat ("Adalin", "Clarodorm", "Perdormon" u.a.), das 21 mal verwendet wurde.

In etwa 10 - 15 % der Fälle war der Suicidversuch mit dem

Genuß einer größeren Menge Alkohol verbunden.

Eine 25-jährige Krankenschwester hatte neben der Einnahme von Luminaltabletten und einer Luminalinjektion versucht, sich eine Infusion mit 400 ml Alkohol und 100 ml Waschbenzin anzulegen. Diese war jedoch nicht eingelaufen.

Eine 72-jährige Frau hatte außer Schlafmitteln eine unbekannte Menge Rattengift (Thallium) eingenommen, ein 37-jähriger Arbeiter neben 12 Tabletten "Noludar" und einer erheblichen Menge Alkohol einen Teelöffel voll Unkrautvertilgungsmittel (Alkylphosphat).

Bei etwa einem Fünftel der Patienten ließ sich nicht feststellen, was für Schlafmittel eingenommen worden waren, die eingenommene Dosis war in etwa  $\frac{1}{4}$  der Fälle unbekannt.

Eine Übersicht über die eingenommenen Mengen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 4: Eingenommene Schlafmittelmengen

|                      | Mindestmenge g | Höchstmenge g | mittlere Dosis g | tödliche Dosis g |
|----------------------|----------------|---------------|------------------|------------------|
| 1. Barbiturate       |                |               |                  |                  |
| a) kurzwirkend       | 1,1            | 6,0           | 2,5              | -                |
| b) mittellangwirkend | 1,4            | 12,0          | 3,1              | -                |
| c) langwirkend       | 1,0            | 20,0          | 6,3              | 9,0<br>20,0      |
| 2. Carbamate         | 5,0            | 25,0          | 9,1              | -                |
| 3. Piperidinderivate | 1,4            | 16,0          | 4,4              | -                |

Der Zeitraum zwischen Einnahme der Medikamente und Aufnahme in die Klinik ließ sich in 18 Fällen nicht ermitteln, in weiteren 37 Fällen war er mit "kurz" oder "wenige Stunden" angegeben. Bei den übrigen 86 Patienten, bei denen er sich mit hinreichender Genauigkeit feststellen ließ, betrug er zwischen  $\frac{1}{2}$  und 90 Stunden, die häufigste Zeit betrug 12

Stunden, das Mittel 15 Stunden.

### 3. Klinische Aspekte

Die Fluchtreflexe (Abwehrbewegungen auf Schmerzreize) fehlten bei 30 %, die Pupillenreflexe bei 19 % und die Cornealreflexe bei 17 % der Patienten.

Das Koma dauerte bei den 44 Patienten des Schweregrades 1 (bei der Aufnahme) zwischen 1 und 14 Stunden, in einem Fall 48 Stunden, im Mittel etwa 8 Stunden. Bei den 14 Patienten des Schweregrades 2 dauerte es zwischen 3 und 60 Stunden, im Mittel 22 Stunden, bei den 18 Fällen mit dem Schweregrad 3 zwischen 15 und 72 Stunden, der Mittelwert lag bei 42 Stunden. Bei den 13 Patienten, die den Schweregrad 4 aufwiesen und nicht verstarben, dauerte das Koma zwischen 18 und 180 Stunden, durchschnittlich 60 Stunden.

Von den 5 Todesfällen starben 4 nach 2- bis 3-tägiger Bewußtlosigkeit, während der einzige männliche Verstorbene dieser Serie nach 5 Tagen starb, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

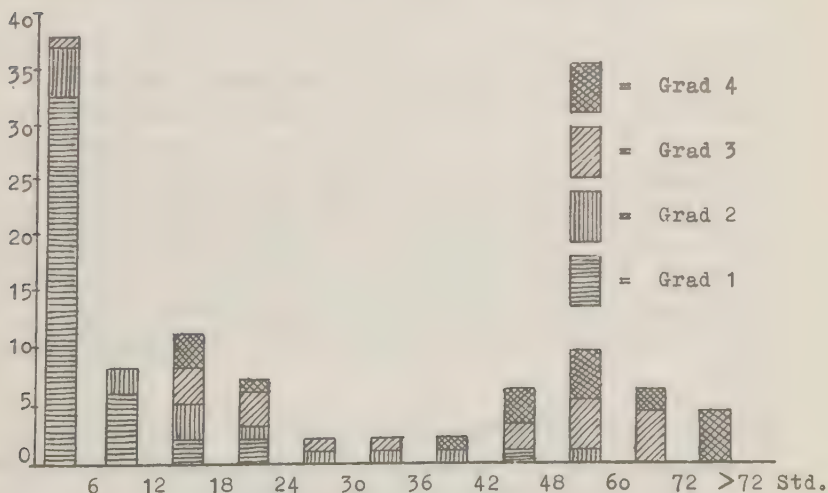


Abb.4: Komadauer bei 95 Schlafmittelvergifteten der Vergiftungsgrade 1 - 4

Wie aus der Abbildung 4 ersichtlich ist, hatten 40 % der komatösen Patienten innerhalb von 6 Stunden das Bewußtsein wiedererlangt.

Bei 27 Patienten war ein Blutdruckabfall, in einem Fall, der überlebte, bis auf einen Wert von 55/40 mm Hg, zu verzeichnen.

Erhöhte Temperaturen bis 41,0°C traten bei 38 Patienten auf. Diese waren jedoch in den seltensten Fällen zentral bedingt, sondern überwiegend auf Infektionen des Respirationstraktes (meist Aspirationspneumonien) zurückzuführen.

Der Serum-Barbituratspiegel, der häufig zur Beurteilung der Schwere der Vergiftung herangezogen wird, wurde in der hiesigen Klinik nicht bestimmt.

#### Dauer des Klinikaufenthalts:

Läßt man eine Patientin unberücksichtigt, die wegen miliarer Lungentuberkulose 5 Monate in Behandlung blieb, so errechnet sich ein durchschnittlicher Klinikaufenthalt von 5,4 Tagen, eingerechnet die Fälle, die verstarben oder zur psychiatrischen Weiterbehandlung verlegt wurden.

Von den 46 Patienten des Schweregrades 0 war die überwiegende Mehrzahl, nämlich 36, nach 3 Tagen wieder entlassen. 2 Patientinnen, die sich nicht in die Nervenklinik verlegen lassen wollten, wurden wegen Psychosen 10 bzw. 22 Tage in der Medizinischen Klinik behandelt, eine 45-jährige Patientin wegen Herzinsuffizienz 13 Tage und eine 46-jährige Patientin wegen histaminrefraktärer Anacidität 31 Tage lang behandelt, bei denen die Symptome der leichten Schlafmittelvergiftung nach kurzer Zeit abgeklungen waren. Im Mittel waren die Patienten des Schweregrades 0 3,6 Tage in der Klinik.

Die Patienten des Schweregrades 1 verbrachten zwischen 1 und 16 Tagen, im Durchschnitt 4,3 Tage in der Klinik, wobei 75 % nach 5 Tagen wieder entlassen waren.

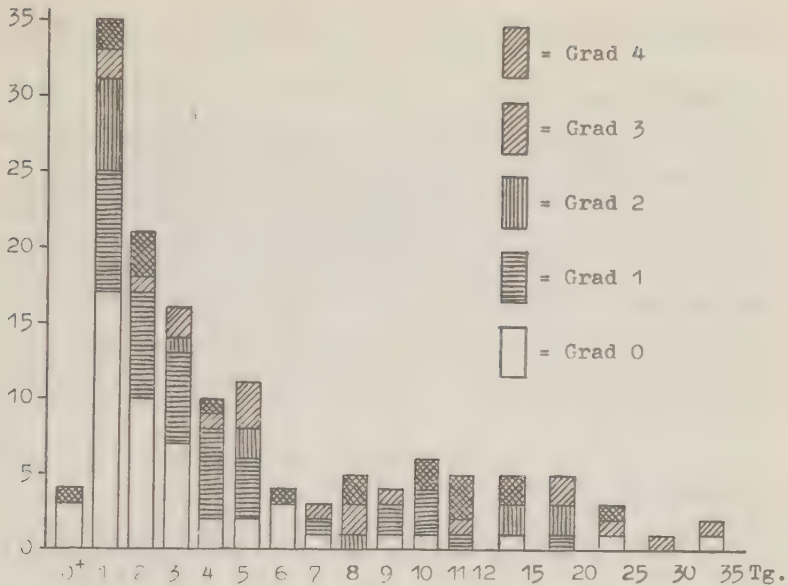


Abb.5: Dauer des Klinikaufenthaltes bei 140 Schlafmittelvergiftungen  
+) am Aufnahmetag wieder entlassen, verlegt oder verstorben

Schweregrad 2 bedingte eine stationäre Behandlung zwischen 1 und 17 Tagen, der Mittelwert lag bei 6,1 Tagen.

Die Fälle mit Vergiftungsgrad 3 befanden sich am längsten in der Klinik, nämlich zwischen 1 und 30 Tagen, im Mittel 9,5 Tage.

Ein durchschnittlicher Klinikaufenthalt von nur 7,6 Tagen beim Schweregrad 4 erklärt sich daraus, daß 5 der 18 Patienten innerhalb von 4 Tagen starben und 2 nach 2 Tagen in die Nervenklinik weiter verlegt wurden. Die übrigen 11 wurden zwischen 6 und 23 Tagen, im Durchschnitt 11,3 Tage, stationär behandelt.

Insgesamt wurden 24 Patienten (17 %) zur psychiatrischen Weiterbehandlung in die Universitäts-Nervenklinik verlegt. Einer Anzahl weiterer Patienten wurde bei der Entlassung eine ambulante nervenärztliche Behandlung empfohlen.

#### 4. Therapie

##### a) Magenspülung

Bei 97 der 141 Patienten (69 %) wurde eine Magenspülung bzw. Magenausheberung durchgeführt. Von diesen erhielten anschließend 48 Patienten Tierkohle als Adsorbens und 62 Patienten Magnesiumsulfat als Abführmittel durch den Magenschlauch instilliert. In 5 Fällen führte die Magenspülung zu einer Aspirationspneumonie, einmal zum Atemstillstand.

Seit Beginn des Jahres 1966 wird die Magenspülung nur noch in den Fällen angewendet, die innerhalb weniger Stunden zur Aufnahme kommen.

##### b) Analeptika

74 Patienten (52 %) wurden bis Ende 1965 mit Analaptika behandelt.

Bis Ende 1956 wurden vorwiegend die herkömmlichen "Weckmittel" gegeben, nämlich Cardiazol, Veriazol, Coramin, Lobelin, Pervitin, Coffein und Kampfer, wobei einige aus dieser Reihe jeweils abwechselnd injiziert wurden, bis der Patient erwachte.

Ende 1956 wurde dann zusätzlich das Eukraton eingeführt, das anfangs gemeinsam mit den eben erwähnten Mitteln, ab Mitte 1958 fast ausschließlich benutzt wurde.

Insgesamt wurde das Eukraton 54 mal eingesetzt, davon 36 mal allein und 18 mal in Kombination mit anderen Weckmitteln.

Die Höchstdosis betrug 5750 mg Eukraton in 4 Tagen, die mittlere Dosis 516 mg.

Seit Beginn des Jahres 1966 wurde die analeptische Therapie aufgegeben.

Bei 20 Patienten wurde die Anwendung peripher angreifender Kreislaufmittel wie Novadral und Hypertensin notwendig.

In ebenfalls 20 Fällen wurden Herzglykoside verabreicht.

Im folgenden einige Beispiele zur analeptischen Therapie:

Fall 1: KrbI.Nr. X, 743/56-57, T.H., 41 Jahre, männlich.

Der Patient wurde am 19.6.1956 um 11 Uhr, 2 Stunden nach Einnahme von 30 Tabletten "Medinal" (15 g Diäthylbarbitursäure) eingeliefert; er befand sich im Komastadium 4, war tief bewußtlos, atmete oberflächlich und schnarchend, hatte dabei jedoch eine relativ gesunde Gesichtsfarbe. Die Pupillen waren mittelweit und reagierten prompt auf Lichteinfall. Die physiologischen Reflexe waren schwach auslösbar. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg, der Puls hatte eine Frequenz von 180 Schlägen/Minute.

Die sofort durchgeführte Magenspülung förderte reichliche Mengen Bier und Apfelsaft, jedoch keine Tablettenreste zutage. Eine Stunde später wurde der Patient wegen Aspiration von Spülflüssigkeit und Mageninhalt abgesaugt und intubiert. Die Atmung war jetzt sehr frequent (36 Respirationen/Min.). Um 15,30 Uhr wurde der Patient cyanotisch, es kam zum Atemstillstand. Es wurde passiv beatmet. Über der rechten Lunge trat eine massive Dämpfung auf. In der folgenden Nacht wurde eine Tracheotomie vorgenommen, laufend abgesaugt und mit Sauerstoff beatmet. Dazu wurden in stündlichem Wechsel die verschiedensten Analeptika verabreicht, und zwar insgesamt 21 ml Coramin, 14 ml Cardiazol, 8 ml Pervitin, 5 ml Sympatol, 4 ml Kampfer-Depot, 3 ml Lobelin, 2 ml Effortil und 1 ml Strychnin. Weiterhin erhielt der Patient Vitamine und 1/8 mg Strophanthin. Unter dieser Therapie erwachte er am Morgen nach insgesamt etwa 24-stündiger Bewußtlosigkeit.

Am folgenden Tag entwickelte sich eine schwere Aspirationspneumonie mit Temperaturen bis 39,0°C, die mit täglich 2 Ampullen Supracillin über 8 Tage bekämpft wurde. Am 23.6. klang das Fieber ab, am 25.6. ließen sich über dem rechten Unterfeld nur noch vereinzelte schwache Rasselgeräusche hören.

Nach 13-tägigem Klinikaufenthalt konnte der Patient bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden, nachdem eine nervenfachärztliche Untersuchung keinen Anhalt für eine weitere

Selbstmordgefährdung ergeben hatte.

Fall 2: KrbI.Nr. X,3342/57-58, Z.M., 20 Jahre, weiblich.

Die Patientin wurde am 23.3.1958 morgens um 8,30 Uhr, etwa 10 Stunden nach der Einnahme einer unbekannten Menge barbituratfreier Schlafmittel aufgenommen. Sie befand sich im Komastadium 4, sämtliche Reflexe waren erloschen. Der Blutdruck war 120/80 mm Hg, die Pulsfrequenz um 100 Schläge/Min.

Die sofort durchgeführte Magenspülung ergab noch einige Tablettenreste. Nach Injektion von einer Ampulle (50 mg) Eukraton wurden die Pupillen miotisch. Im weiteren Verlauf sank der Blutdruck bis auf 80/50 mm Hg ab. In 1/2-stündlichem Wechsel wurden insgesamt 12 Ampullen Veriazol, Cardiazol und Coffein verabreicht. Nach einer 2.Eukraton-Injektion zeigte die Patientin eine leichte, stark verzögerte Reaktion auf Schmerzreize.

Um 13 Uhr wurde nach insgesamt 250 mg Eukraton der Pupillenreflex positiv. Eine Viertelstunde später trat nach einer weiteren Ampulle Eukraton Erbrechen auf, es zeigte sich noch keine Reaktion auf Schmerzreize. Eine weitere Eukraton-Injektion um 13,45 Uhr brachte keine Änderung. Um 15 Uhr wurde der Cornealreflex positiv. Um 15,20 Uhr wachte die Patientin nach 50 mg Eukraton kurz auf und erbrach erneut. Um 16 Uhr reagierte sie auf Anruf.

Prophylaktisch erhielt sie täglich 2 mal eine Ampulle Supracillin.

Am nächsten Tage war die Patientin wieder klar und konnte schon 1 Tag später bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden.

Fall 3: KrbI.Nr. X,2549/62, Sch.A., 39 Jahre, weiblich.

Die Patientin (Arztin) kam am 29.9.1962 um 13 Uhr zur Aufnahme, etwa 18 Stunden nach der Einnahme von 60 Tabletten Luminal (18 g Phenyläthylbarbitursäure), 20 Tabletten Ato-sil (Psychosedativum) und einer halben Flasche Whisky. Sie

befand sich im Komastadium 4, die Atmung war oberflächlich und beschleunigt, es bestand eine leichte Cyanose. Vor der Aufnahme hatte die Patientin bereits erbrochen. Die Pupillenreaktion auf Licht war träge und schwach, die übrigen Eigen- und Fremdreflexe waren erloschen. Der Blutdruck lag bei 155/105 mm Hg, der Puls hatte eine Frequenz von 115 Schlägen pro Minute.

Es wurde sofort eine Magenspülung durchgeführt, die noch einige Tablettenreste erbrachte. Anschließend wurden Tierkohle und Magnesiumsulfat durch den Schlauch instilliert. Nachdem am 2.Tag der Zustand der Patientin unverändert schlecht war, wurde mit Sauerstoff beatmet (bis zum 4.Tag) und mit der analeptischen Behandlung begonnen: am 30.9. erhielt die Patientin insgesamt 850 mg Eukraton, teils unverdünnt in Dosen von 50 - 100 mg, teils in Infusionen von 900 ml physiologischer Kochsalzlösung. In der darauffolgenden Nacht betrug die Gesamtdosis 2000 mg, am 1.10. 1000 mg Eukraton und Infusionen von 400 ml physiologischer Kochsalzlösung, 500 ml 5 %iger Traubenzuckerlösung und 500 ml Ringerlösung. Am 2.10. wurde die Eukratonmenge auf 700 mg reduziert, die Flüssigkeitszufuhr betrug 1000 ml Traubenzuckerlösung und 500 ml Ringerlösung. Erst am 3.10. zeigte sich auf weitere 200 mg Eukraton ein Erfolg in der Weise, daß Abwehrreaktionen auf Schmerzreize festzustellen waren. Daraufhin wurde nach einer Gesamtdosis von 5750 mg Eukraton die analeptische Behandlung abgebrochen, und die Patientin erhielt nur noch täglich 500 - 1000 ml Flüssigkeit infundiert. Am 4.10. waren erstmalig die Sehnenreflexe auslösbar, am 5.10. reagierte die Patientin nach 7-tägiger Bewußtlosigkeit auf Zuruf, am 10.10. erst war sie völlig wach.

Einer Pneumonie konnte mit Gaben von täglich 2 Ampullen Aquacillin und 1 g Paraxin vorgebeugt werden. Lediglich am 2.Tag stieg die Temperatur bis auf 38,5°C.

Die Herztätigkeit wurde mit täglich  $\frac{1}{8}$  mg Strophanthin gestützt.

Am 12.10., nach 13-tägigem Klinikaufenthalt, konnte die Patientin bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden.

Fall 4: Krb1.Nr. X,78/65 ISO, P.A., 42 Jahre, weiblich.

Die Patientin war etwa 15 Stunden nach Einnahme von 50 Tabletten Phanodorm (10 g Cyclohexenyläthylbarbitursäure) in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert worden. Dort war sie mit 1150 mg Eukraton und 13 Ampullen Lobelin zu 0,01 g vorbehandelt worden.

Außerdem hatte sie "2 Infusionen",  $\frac{1}{4}$  mg Strophanthin, 100 mg Solu - Decortin H, Vitamine und eine Ampulle Aquacillin erhalten und war mit Sauerstoff beatmet worden. Als sich die Atmung zusehends verschlechterte, wurde sie in die Medizinische Klinik überwiesen.

Bei der Einlieferung war die Patientin im Komastadium 4 und hatte eine Cheyne-Stokes'sche Atmung. Die Pupillen waren eng und reagierten nur schwach auf Lichteinfall. Der Blutdruck betrug 80/60 mm Hg, die Pulsfrequenz war 88 Schläge in der Minute.

In etwa 1-stündigen Abständen erhielt die Patientin in Dosen zu 50 mg weitere 750 mg Eukraton und 5 mal 1 Ampulle Depot-Novadral zur Stützung des Kreislaufs. Unter ständiger Kontrolle der Urinmenge, die durch 2 Ampullen Lasix gefördert wurde, wurden 1000 ml Ringerlösung, 3000 ml Traubenzuckerlösung und 500 ml Tutofusin infundiert.

Unter dieser Therapie stieg der Blutdruck bis auf 140/90 mm Hg, und nach 14 Stunden wachte die Patientin auf.

Unter antibiotischem Schutz und Gaben von Vitaminen war der weitere Verlauf komplikationslos, so daß sie am 10.Tag zur psychiatrischen Weiterbehandlung in die Nervenklinik verlegt werden konnte.

#### o) Flüssigkeitszufuhr

41 Patienten, das sind  $\frac{1}{3}$  der Fälle, die nicht mit der Technik der forcierten Diurese behandelt wurden, bekamen zur Unterstützung des Kreislaufs, zum Schutz gegen Austrocknung und als Ernährung intravenös Flüssigkeit zugeführt. Sie

erhielten pro Tag etwa 1 - 2 Liter 5 %ige Traubenzuckerlösung, Ringerlösung oder physiologische Kochsalzlösung.

#### d) Forcierte Diurese

Vom Mai 1965 bis zum Juli 1966 wurden 20 von insgesamt 34 Schlafmittelvergifteten mit diuretischen Maßnahmen behandelt. Dabei wurde auch bei einigen leichteren Fällen sofort eine forcierte Diurese eingeleitet, die jeweils nach dem Erwachen des Patienten sofort abgebrochen wurde.

3 der 20 Patienten waren außerhalb mit Analeptika vorbehandelt worden, 2 erhielten in der Medizinischen Klinik geringe Mengen Eukraton (100 bzw. 250 mg).

Eine 30-jährige Patientin wurde zusätzlich zur forcierten Diurese einer extrakorporalen Hämodialyse unterzogen.

Eine 24-jährige Patientin verstarb trotz forcierter Diurese und Hämodialyse.

#### Schema der forcierten Diurese:

- 1.) Einsetzen einer großen Kanüle, besser eines Gefäßkatheters nach Venasectio.
- 2.) Einlegen eines Dauerkatheters in die Blase.
- 3.) Anlegen eines Überwachungsbogens zur laufenden Kontrolle von Blutdruck, Puls, Atmung und Diurese.
- 4.) Anlegen eines Infusionsplanes:  
zu jeweils 500 ml 5 %iger Glukoselösung werden  
30 mval NaCl  
10 mval  $\text{NaHCO}_3$  und  
5-10 mval KCl zugesetzt.

Wurde der Vergiftete mehr als 12 Stunden nach der Intoxikation gefunden, besteht meist eine leichte Exsikkose. Bei niedrigem Blutdruck werden daher 500 - 1000 ml zur Auffüllung des Kreislaufs infundiert. Im weiteren Verlauf, d.h. nach Beginn der forcierten Diurese mit Mannit und Lasix werden die Infusionsmengen nach der fortlaufend gemessenen Diurese eingestellt. Die Differenz zwi-

schen Einfuhr und Ausfuhr (außer der anfänglichen Auffüllinfusion) darf nicht mehr als  $\pm$  500 ml betragen. Pro 24 Stunden werden zusätzlich 500 ml, bei Fieber bis zu 1000 ml, für den extrarenalen Wasserverlust gerechnet.

- 5.) Zur Forcierung der Diurese werden  
alle 4 Stunden 1 Ampulle Lasix intravenös und  
alle 12 Stunden 500 ml 20 % Mannit - mit obigen  
Elektrolytzusätzen - gegeben. Da letzteres über 4-6  
Stunden einlaufen muß, wird diese Infusion entweder  
über eine eigene Kanüle oder über den dafür vorgesehe-  
nen weichen Einsatz des anderen Infusionsbestecks ein-  
geleitet. So können Mannit- und Glukoseinfusion unab-  
hängig voneinander gesteuert werden.  
Es wird eine Diurese von stündlich 500 - 800 ml, ent-  
sprechend einer Tagesurinmenge von 12 - 20 l, ange-  
strebt, bis der Patient erwacht.  
Dann werden Mannit und Lasix abgesetzt, die Infusionen  
reduziert und bald beendet.
- 6.) Kontrolle der Serumelektrolyte Na, K, Cl und der Alkali-  
reserve alle 24 Stunden. Falls erforderlich, werden die  
Elektrolytzusätze geändert.
- 7.) Bei drohendem Kreislaufkollaps trotz ausgeglichener  
Bilanz werden 500 ml Rheomacrodex dazwischengeschaltet.
- 8.) Bei Temperaturanstieg werden jeder 2. Infusion 1 Mill.  
Einheiten Penicillin zugesetzt und, falls erforderlich,  
ein Breitbandantibiotikum gegeben.

Die Infusion von Traubenzuckerlösung hat den Vorteil, daß  
sie

- 1.) an sich schon diuresefördernd wirkt, und
- 2.) dem bewußtlosen Patienten mit der Flüssigkeit eine wich-  
tige und hochwertige Nahrung zuführt, die ihm hilft,  
das Koma mit seinen Folgen und eventuell auftretende  
Komplikationen leichter zu überwinden.

Natürlich muß auch der Blutzuckerwert des Patienten be-  
stimmt werden. Falls er infolge eines Diabetes unzulässig  
hohe Werte annimmt, muß die entsprechende Menge Insulin  
direkt mit in die Infusion hineingegeben werden.



also 14,5 Liter, die entsprechende Ausfuhr betrug 13,5 Liter.

Am Morgen des 6.1. wachte der Patient nach 51-stündiger Bewußtlosigkeit auf. In den nächsten 24 Stunden erhielt er noch 6 Liter Traubenzuckerlösung. Der weitere Verlauf war komplikationslos, so daß der Patient am 12.1. beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Fall 6: KrbI.Nr. X,280/66, M.K.B., 24 Jahre, männlich.

Der Patient kam am 2.2.1966 um 12 Uhr, etwa 18 Stunden nach der Einnahme von 45 Tabletten "Rebuso" (1 Tablette enthält 0,2 g Bromdiäthylacetylcarbamid, 0,15 g  $\alpha$ -Bromisovalerianylharnstoff und 0,2 g 2-Methyl-3-(o-tolyl)-4(3 H)-chinazolinon), nachdem ihm vom Hausarzt bereits der Magen gespült worden war.

Er befand sich im Komastadium 4, sämtliche Reflexe waren erloschen, die Atmung war flach und unregelmäßig. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg, die Pulsfrequenz schwankte zwischen 100 und 120 Schlägen in der Minute.

Es wurde sofort eine forcierte Diurese eingeleitet. Um 12,30 Uhr,  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Aufnahme, trat Atemstillstand ein. Es wurde intubiert und zuerst manuell, später apparativ beatmet. Um 17 Uhr hatten sich die Atmungsverhältnisse gebessert, so daß versucht wurde, den Patienten spontan atmen zu lassen. Um 19 Uhr mußte jedoch wegen erneuten Atemstillstandes wieder maschinell beatmet werden.

In den ersten 24 Stunden erhielt der Patient 500 ml Mannit und 17,5 Liter 5 %ige Traubenzuckerlösung mit insgesamt 670 mval Natriumchlorid, 175 mval Kaliumbicarbonat und 20 mval Natriumbicarbonat, dazu 4 Ampullen Lasix, infundiert. Die Urinausscheidung betrug in diesem Zeitraum 17 Liter.

Eine direkt am ersten Tag auftretende massive Pneumonie konnte mit insgesamt 23 Millionen Einheiten Penicillin und 1 g Paraxin in zwei Tagen eingedämmt werden.

Am 3.2. wurde die forcierte Diurese mit verringertem Quantum fortgesetzt, nämlich mit 500 ml Mannit und 5500 ml Traubenzuckerlösung, die insgesamt 240 mval Natriumchlorid, 70 mval Kaliumbicarbonat und 25 mval Natriumbicarbonat enthielten. Dazu wurden 6 Ampullen Lasix gegeben.

Im Laufe dieses Tages kehrten die Pupillen- und Achillessehnenreflexe zurück, der Patient führte erste Spontanbewegungen aus.

Am 4.2. wurden 500 ml Mannit, 500 ml Rheomacrodex und 4250 ml Traubenzuckerlösung mit insgesamt 200 mval Natriumchlorid, 100 mval Kaliumbicarbonat und 5 mval Natriumbicarbonat infundiert.

Alle Reflexe und auch die Reaktion auf Schmerzreize kehrten zurück. Am 5.2. frühmorgens wurde der Patient nach 88-stündiger Bewußtlosigkeit ansprechbar. Die letzten Anzeichen der Pneumonie klangen rasch ab.

Nach weiterhin komplikationslosem Verlauf konnte der Patient am 10.2. gesund nach Hause entlassen werden.

Fall 7: KrbI.Nr. X, 1137/64 II, J.H., 30 Jahre, männlich.

Der nervenranke Patient, der bereits 2 Jahre zuvor wegen eines Suicidversuches mit Schlaftabletten in der Medizinischen Klinik behandelt worden war, wurde am 7.2.1966 gegen Mitternacht aufgenommen, etwa 2 Stunden nach Einnahme von 80 Tabletten "Noludar" (16 g Methypylon).

Er befand sich im Komastadium 2, die Atmung war regelmässig mit einer Frequenz von 24 Atemzügen in der Minute. Während die Pupillen keine Reaktion auf Lichteinfall zeigten, lag sonst eine Hyperreflexie mit ausgeprägten Fluchtreflexen vor.

Der Blutdruck betrug 110/70 mm Hg, die Pulsfrequenz 80 Schläge in der Minute.

Es wurde sofort eine Magenspülung mit anschließender In-

stillation von Magnesiumsulfat und Tierkohle durchgeführt und die forcierte Diurese eingeleitet. In 16 Stunden erhielt der Patient Infusionen von 2 mal 500 ml Mannit und 17 mal 500 ml Traubenzuckerlösung mit 20 mval Natriumchlorid und 10 mval Kaliumbicarbonat auf je 500 ml Flüssigkeit. Der Einfuhr von 9,5 Liter stand eine Urinmenge von 10 Liter gegenüber.

Während der Nacht ging die Hyperreflexie in eine Areflexie mit Streckkrämpfen über. Bald jedoch kehrten die normalen Reflexe zurück, und um 16 Uhr war der Patient wach.

Unter antibiotischem Schutz von täglich 1 Ampulle Hydracilin forte war der weitere Verlauf komplikationslos, und der Patient konnte nach 5 Tagen beschwerdefrei entlassen werden.

Fall 8: KrbI.Nr. X, 1455/66, C.B., 23 Jahre, weiblich.

Die Patientin wurde am 27.6.1966 morgens eingeliefert, etwa 12 Stunden nach der Einnahme von 14 Tabletten "Nembutal" (2,8 g Äthyl-(1-methyl-) butylbarbitursäure), einem kurz-wirkenden Barbiturat.

Sie befand sich im Komastadium 3, sämtliche physiologischen Reflexe einschließlich des Pupillenreflexes waren erloschen. Über der Trachea waren grobblasige Rasselgeräusche zu hören. Der Blutdruck betrug 110/90 mm Hg, die Pulsfrequenz 120 Schläge in der Minute.

Es wurde sofort eine forcierte Diurese eingeleitet: am 27. 6. wurden 2 mal 500 ml Mannit und 24 mal 500 ml Traubenzuckerlösung infundiert, die jeweils 20 mval Natriumchlorid, 10 mval Natriumbicarbonat und 5 mval Kaliumbicarbonat enthielten. Mit 4-stündigen Gaben von Lasix wurde die Diurese zusätzlich gefördert.

Zur Stützung des Kreislaufs erhielt die Patientin 5 Ampullen Novadral, als antibiotischen Schutz gegen eine drohende Pneumonie 6 Millionen Einheiten Penicillin.

Am Morgen des 28.6. war die Körpertemperatur auf 38,8° C gestiegen, die Anzeichen der Pneumonie verstärkten sich. Es wurden nochmals 14 Millionen Einheiten Penicillin gegeben.

Die forcierte Diurese wurde mit 500 ml Mannit und 30 mal 500 ml Traubenzuckerlösung fortgesetzt. Da sich die Serum-elektrolyte in Richtung eines Kochsalzverlustes verschoben, wurden je 500 ml Flüssigkeit 10 mval Natriumbicarbonat, 10 mval Kaliumchlorid und bei den ersten 14 Infusionen wiederum 20 mval, bei den restlichen 17 jedoch 40 mval Natriumchlorid beigegeben.

Am Mittag dieses Tages reagierten erstmals die Pupillen schwach auf Lichteinfall, auf Schmerzreize zeigten sich erste Abwehrbewegungen, und einige Sehnen- und Periostreflexe wurden auslösbar. Abends bewegte sich die Patientin und wurde unruhig.

Am 29.6., morgens um 6,30 Uhr, wurde die Patientin nach 56-stündigem Koma ansprechbar. Um 19 Uhr wurde die forcierte Diurese beendet, nachdem die Patientin in 48 Stunden 30 Liter Urin produziert hatte.

Die erhöhte Temperatur ging rasch zurück. Am nächsten Tag zeigte sich noch eine leichte Koordinationsstörung im rechten Arm. Der Allgemeinzustand besserte sich rasch, so daß die Patientin am 2.7.1966, nach nur 5-tägigem Klinikaufenthalt, bei gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen werden konnte.

#### e) Extrakorporale Hämodialyse

Die extrakorporale Dialyse war vorgesehen für die schweren Vergiftungen Grad 3 und 4, bei denen keine forcierte Diurese erzielt werden konnte, insbesondere durch einen nicht behebbaren Kreislaufkollaps, eine chronische Niereninsuffizienz oder ein akutes Nierenversagen, ferner falls eine schwere Leberschädigung eine möglichst rasche Toxinelimination ratsam erscheinen ließ oder trotz forcierter Diurese und künstlicher Beatmung eine bedrohliche weitere Ver-

schlechterung auftreten sollte.

Die extrakorporale Hämodialyse wurde in dem Beobachtungszeitraum seit Einführung der forcierten Diurese im Jahre 1965 nur zweimal erforderlich.

Fall 9: KrbI.Nr. X, 2159/65, Sch.M., 30 Jahre, weiblich.

Die Patientin wurde am 11.10.1965, etwa 10 Stunden nach der Einnahme einer unbekannten Menge "Rebuso" (Zusammensetzung siehe unter Fall 6), aufgenommen. Sie befand sich im Komastadium 4, die Reflexe waren erloschen, die Pupillen weit und reaktionslos, auf Schmerzreize reagierte sie jedoch mit Krämpfen. Der Blutdruck lag um 90/60 mm Hg, die Pulsfrequenz um 110 Schläge in der Minute.

Nach einer Magenspülung wurde eine Langzeitdialyse durchgeführt. Es zeigte sich jedoch keine Besserung.

Während der folgenden Nacht sank der Blutdruck auf 55/40 mm Hg. Es wurden  $1\frac{1}{2}$  Ampullen Hypertensin und  $3\frac{1}{2}$  Ampullen "S.E.E. schwach" gegeben. Die Patientin krampfte mehrmals.

Mit insgesamt 1000 ml Mannit und 9250 ml Traubenzuckerlösung mit entsprechenden Elektrolytzusätzen wurde nun über 36 Stunden eine forcierte Diurese durchgeführt. Unter dieser Behandlung kam die Patientin im Laufe des 13.10. langsam zu sich. Sie war jedoch noch stark benommen. Erst am nächsten Tag war sie wieder völlig klar und ansprechbar.

In der Folgezeit machte sich nur noch eine leichte Ermüdbarkeit der Augen bemerkbar, ansonsten traten keine Komplikationen auf.

Am 22.10. konnte die Patientin bei gutem Allgemeinbefinden entlassen werden.

Der Fall einer 24-jährigen Patientin, die trotz Dialyse und weiterer Maßnahmen verstarb, wird im folgenden noch zu besprechen sein.

## 5. Besprechung der Ergebnisse

### a) Mortalität

Wie eingangs bereits erwähnt, starben 5 der 141 Patienten. Die Mortalität beträgt also 3,5 %. Läßt man jedoch den unten angeführten Fall 11 unberücksichtigt (die Patientin wurde bereits tot eingeliefert), so errechnet sich eine Mortalität von 2,8 %.

### T o d e s f ä l l e :

Fall 10: KrbI.Nr. X, 1914/55-56, B.E., 36 Jahre, weiblich.

Die Patientin kam etwa 24 Stunden nach der Einnahme von 30 Tabletten Luminal (9 g Phenyläthylbarbitursäure) zur Aufnahme. Sie befand sich im Komastadium 4 mit totaler Areflexie. Die Atmung war flach und hatte eine Frequenz von 36 Atemzügen in der Minute. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg, die Pulsfrequenz lag bei 120 Schlägen in der Minute. Die Körpertemperatur war 40,2°C.

Es wurde eine Magenspülung vorgenommen und Magnesiumsulfat instilliert. Anschließend erhielt die Patientin die verschiedensten Analeptika, insgesamt

29 x 5 = 145 ml Piorotoxin

8 x 2)  
1 x 5) = 21 ml Coramin

10 x 2 = 20 ml Cardiazol

5 x 2 = 10 ml Lobelin

9 x 1 = 9 ml Sympatol

1 ml Campher

4 x 0,009 = 0,036 g Strychnin,

dazu 4 x 0,24 g Euphyllin und 2 x 1/4 mg Strophanthin. Die erhöhte Temperatur (Pneumonie?) wurde mit Gaben von Penicillin, Aquacillin (je 400 000 Einheiten) und Hostamycin (1 Mill.E.) bekämpft. An Infusionen wurden 2 x 500 ml Periston, 2 x 500 ml Traubenzuckerlösung und 500 ml physiologische Kochsalzlösung gegeben.

Trotz dieser massiven Therapie verschlechterte sich der Zu-

stand der Patientin zusehends. Die Temperatur stieg bis auf 41,0° C. Schließlich entwickelte sich ein Lungenödem, und 19 Stunden nach der Aufnahme verstarb die Patientin, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

Fall 11: Krb1.Nr. X, 1682/56-57, B.M., 60 Jahre, weiblich.

Bei der Einlieferung, ca. 36 Stunden nach der Einnahme von 30 - 40 Tabletten "Quadro-Nox" (ca. 15 - 20 g Diäthylbarbitursäure), war die Patientin gerade verstorben. Auch hier wurde keine Obduktion durchgeführt.

Fall 12: Krb1.Nr. X, 1719/57-58, W.H., 54 Jahre, männlich.

Der Patient wurde am 24.9.1957, weniger als 24 Stunden nach Einnahme einer unbekannten Menge eines unbekannten Schlafmittels, in die Medizinische Klinik eingeliefert. Er befand sich im Komastadium 4 mit Kreislaufkollaps und blasser, feuchter Haut. Alle Reflexe bis auf den Pupillenreflex waren erloschen, die Pulsfrequenz bewegte sich zwischen 120 und 130 Schlägen in der Minute. Die Körpertemperatur war 39,8°C.

Nach Magenspülung und Instillation von Magnesiumsulfat und Kohle wurde mit Infusionen von physiologischer Kochsalz- und Traubenzuckerlösung und analeptischer Behandlung begonnen. In 1- bis 2-stündigen Abständen erhielt der Patient jeweils 50 mg Eukraton bis zu einer Gesamtmenge von 1000 mg. Er wurde mit Sauerstoff beatmet und abgesaugt. Unter diesen Maßnahmen besserte sich anfangs der Kreislauf, dann trat Erbrechen mit Aspiration auf. Das Reflexverhalten änderte sich trotz der hohen Eukraton-Gabe nicht.

Am nächsten Tag stellte sich eine zunehmende Cyanose des Gesichtes ein, die Temperatur stieg auf 40,5°C, es entwickelte sich ein Decubitus an Unterschenkeln und Ellbogen.

An den ersten beiden Tagen erhielt der Patient täglich 2 x 1 Ampulle Supracillin, dann täglich 4 x 100 mg Tetracyclin,

außerdem täglich  $\frac{1}{4}$  mg Strophanthin.

Unter ständiger Verschlechterung des Zustandes kam der Patient am 5. Behandlungstag ad exitum, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben.

Eine Sektion zur Feststellung der genauen Todesursache wurde nicht vorgenommen.

Fall 13: KrbI.Nr. X, 770/61, W.M., 24 Jahre, weiblich.

Die Patientin hatte am 26.3.1961 abends reichlich Alkohol getrunken und anschließend eine unbekannte Menge eines unbekannten Schlafmittels eingenommen. Etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde danach war sie bereits mit erloschenem Cornealreflex aufgefunden worden. Aus politischen Gründen (Botschaftsangehörige) wurde sie über 2 Tage in der Botschaft ihres Landes gehalten und vom Hausarzt mit Cardiazol, Coreamin, Sympatol, Lobelin und Campher in stündlichem Wechsel sowie 2 x 500 ml Tutofusin behandelt.

Als sie schließlich am 29.3. in die Medizinische Klinik eingeliefert wurde, befand sie sich im Komastadium 4, sämtliche Reflexe waren erloschen, die Atmung ging frequent und schnappend. Der Blutdruck betrug 50/35 mm Hg, die Pulsfrequenz 105 Schläge in der Minute, die Akren waren kalt und zyanotisch. Die Körpertemperatur war 38,9°C.

Es wurde eine Tracheotomie vorgenommen und mit dem Poliomaaten beatmet. Mit Infusionen von Ringerlösung wurden insgesamt 2100 mg Eukraton und 32 Ampullen Novadral gegeben, außerdem 4 Ampullen Lobelin, 4 x 250 mg Achromycin forte und  $\frac{1}{4}$  mg Strophanthin. Eine Dialysebehandlung wurde abgelehnt.

Unter der Therapie stieg der Blutdruck bis auf 90/60 mm Hg, die Pulsfrequenz auf 160 Schläge in der Minute. Zeitweise zeigte sich eine motorische Unruhe mit Husten, der Patellarsehnenreflex wurde positiv. Es trat jedoch wiederholt Atemstillstand ein. In der Folge entwickelte sich beiderseits eine hypostatische Pneumonie, die Temperatur stieg auf 39,9°C. Am nächsten Tag verstarb die Patientin unter den

Zeichen eines plötzlichen Herzstillstandes.

Fall 14: Krb1.Nr. X,891/65, Th.R., 23 Jahre, weiblich.

Am 3.5.1965 gegen Mitternacht hatte die Patientin ca. 80-90 Tabletten eines barbituratfreien Schlafmittels eingenommen. Am nächsten Morgen wurde sie in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert und dort mit Eukraton und Coramin behandelt und mit Sauerstoff beatmet.

Am frühen Nachmittag wurde sie im Komastadium 4 in die Medizinische Klinik eingeliefert. Es bestand eine totale Areflexie mit engen Pupillen, der Blutdruck lag um 100/80 mm Hg, die Pulsfrequenz betrug 120 Schläge in der Minute.

Es wurde intubiert, abgesaugt und eine forcierte Diurese eingeleitet mit 500 ml Mannit, 500 ml Rheomacrodex und 6x 500 ml Traubenzuckerlösung mit Elektrolytzusätzen und 3 Ampullen Lasix. Zusätzlich wurden zur Stützung des Kreislaufs 4 Ampullen Novadral gegeben.

Am 5.5. wurde die Therapie mit 2 x 500 ml Mannit und 7 x 500 ml Traubenzuckerlösung mit Elektrolyten fortgesetzt.

Als sich keine Besserung zeigte, wurde eine extrakorporale Hämodialyse durchgeführt, dabei erhielt die Patientin 500 ml Vollblut transfundiert.

Trotz Behandlung mit Antibiotika entwickelte sich eine Pneumonie. Am 6.5. wurde wegen Cheyne-Stokes'scher Atmung mit Sauerstoff beatmet.

Die Patientin kam in einen Kreislaufschock, aus dem sie auch mit 15 Ampullen Hypertensin und 10 Ampullen Novadral nicht mehr herauszubekommen war. Spät abends kam sie ad exitum.

Der Sektionsbefund vermerkte als Todesursache Herzinsuffizienz bei Pneumonie.

b) Vergleich zwischen analeptischer Therapie und forcierter Diurese

Objektive Kriterien für einen Vergleich zweier Therapiearten der Schlafmittelvergiftung sind, wenn man vom Abfall der Schlafmittelkonzentration im Blut einmal absieht:

- 1.) die Mortalitätsziffern,
- 2.) die Dauer des Komas, und eventuell
- 3.) die Dauer des Klinikaufenthaltes.

Läßt man die Fälle mit den Schweregraden 0 bis 2 beiseite, die erwiesenermaßen auch ohne aufwendige Therapie, nur mit anaesthesiologischen Maßnahmen entsprechend der "skandinavischen Methode", die Vergiftung überstehen, so bleiben in der hier besprochenen Serie 36 Patienten der Vergiftungsgrade 3 und 4 übrig, auf die sich die Betrachtung konzentrieren soll (der oben erwähnte Fall, der bereits bei der Aufnahme verstorben war, bleibt wiederum unberücksichtigt).

25 der 36 Patienten wurden analeptisch, 11 mit forcierter Diurese behandelt. Aus der ersten Gruppe starben 3, aus der zweiten Gruppe 1. Bezüglich der Mortalität ergibt sich also kein Unterschied. Selbst, wenn ein solcher bestünde, so hätte er bei der geringen Zahl der Fälle kaum einen statistischen Aussagewert.

Auch die mittlere Komadauer der überlebenden Patienten zeigt kaum eine augenfällige Differenz bei den beiden Behandlungsmethoden: sie war bei analeptischer Behandlung 56,5 Stunden, bei forcierter Diurese 53,8 Stunden.

Legt man zuletzt die mittlere Dauer des Klinikaufenthaltes als Maßstab an, so ergibt sich hier ein Verhältnis von 10,2 zu 8,3 Tagen, auch hier also nur eine kaum ins Gewicht fallende Verkürzung durch die forcierte Diurese.

Dennoch, und nicht nur in Anlehnung an die früher zitierte Literatur, kann gesagt werden, daß die forcierte Diurese auch an der Bonner Medizinischen Universitätsklinik eine entscheidende Verbesserung in der Behandlung der Schlafmittelvergiftung darstellt:

- 1.) Vor Einführung der forcierten Diurese betrug der Anteil der Schweregrade 3 und 4 21 %, seither ist er jedoch auf 41 % angestiegen, hat sich also verdoppelt. Außerdem werden neuerdings häufiger Schlafmittelmengen eingenommen, die die an sich tödliche Dosis weit überschreiten (Fall 5, 6, 7). Dennoch ist seither nur eine Patientin gestorben (dies war übrigens der erste Fall, der mit diuretischen Maßnahmen behandelt wurde).
- 2.) Unter den Patienten, bei denen seit Mai 1965 die forcierte Diurese zur Anwendung kam, waren einige (Fall 5, 6, 9 u.a.), die bei der früher üblichen Therapie nur eine ganz geringe Überlebenschance gehabt hätten, so aber sicher gerettet wurden. Nur durch die schnelle Eliminierung der Schlafmittel wurden sie in einer im Verhältnis zur Schwere der Vergiftung relativ kurzen Zeit in einen "safe state" gebracht, in dem sich Atmungs- und Kreislaufverhältnisse rasch bessern und die körpereigenen Abwehrkräfte gegen pulmonale Infekte, unterstützt durch hohe Dosen von Antibiotika, voll wirksam werden konnten.
- 3.) In jüngster Zeit wurden einige Fälle mit hoher Dosis schon nach wenigen Stunden in die Medizinische Klinik eingeliefert (Fall 7 u.a.). Durch die sofort eingeleitete Diurese konnte sich die Vergiftung gar nicht in ihrer vollen Stärke auswirken, sondern wurde noch vor Eintreten eines tieferen Komastadiums abgefangen. So konnte eine Patientin, die 6 g Methyprolon ("Noludar") eingenommen hatte und kurze Zeit später im Komastadium 1 eingeliefert wurde, schon nach wenigen Stunden diuretischer Behandlung aufgeweckt werden, während sich das Koma ohne Diurese sicher noch weiter vertieft hätte.
- 4.) Mit einiger Wahrscheinlichkeit läßt sich sagen, daß zumindest im obenerwähnten Fall 10 die Patientin bei Einsatz der heute zur Verfügung stehenden Maßnahmen, nämlich der forcierten Diurese, und der extrakorporalen Hämodialyse, hätte gerettet werden können.

## F) Zusammenfassung

Im Anschluß an eine kurze Besprechung der Chemie, Wirkungsweise und Ausscheidung der Barbiturate und einiger barbituratfreier Hypnotika werden Diagnose, Differentialdiagnose und klinisches Erscheinungsbild der akuten Schlafmittelintoxikation wiedergegeben und die Einteilung der Schweregrade nach REED erläutert.

Der Abschnitt "Therapie der Schlafmittelvergiftung" behandelt die Entwicklung und den heutigen Stand der Behandlung:

Die "skandinavische Methode", die vor allem von CLEMMESSEN und NILSSON publiziert wurde, stützt sich ausschließlich auf konservative Maßnahmen wie richtige Lagerung, Freihalten der Atemwege, ausreichende Flüssigkeitszufuhr zum Schutz gegen Austrocknung und zur Auffüllung des Kreislaufs, Katheterisierung, Temperaturregulation mit physikalischen Mitteln und antibiotischen Schutz.

Die Magenspülung wird wegen ihres geringen therapeutischen Wertes und der Aspirationsgefahr abgelehnt, wenn die Vergiftung mehr als etwa 4 Stunden zurückliegt. Eine Sauerstoffzufuhr ohne künstliche Beatmung ist wegen der depressiven Wirkung auf das Atemzentrum nicht indiziert.

Die Anwendung der sogenannten Analeptika wie Cardiazol, Veriazol, Coramin, Lobelin und speziell Megimid oder Eukraton hatte zwar jahrelang einen festen Platz in der Behandlung der Schlafmittelintoxikation, war aber von Anfang an heftig umstritten, wie aus der umfangreichen Literatur ersichtlich ist. Heute ist sie nahezu vollständig aufgegeben, da sie zwar in leichteren Fällen eine oft verblüffende Wirkung zeigen, in den besonders behandlungsbedürftigen schweren Fällen jedoch unwirksam sind und eher Schaden anrichten.

Eine kausale und sehr wirkungsvolle Behandlungsmethode ist die extrakorporale Hämodialyse. Die experimentellen Grundlagen, die in der Literatur beschriebenen Erfolge und die Indikationsstellung der Dialyse werden ausführlich behan-

delt. Es wird festgestellt, daß sie in einzelnen, besonders schweren Fällen durchaus als lebensrettend anzusehen ist.

In den letzten Jahren hat sich als weitere, sehr erfolgreiche Maßnahme die sogenannte forcierte Diurese eingeführt. Hierbei werden durch diuresefördernde Mittel wie Harnstoff, Mannit, Lasix u.ä. und Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung oder Traubenzuckerlösung Urinmengen von stündlich 500 - 800 ml erzielt, wodurch eine stark beschleunigte Ausscheidung der meisten Schlafmittel erzielt und somit das Koma verkürzt und Komplikationen vermieden werden. Auch diese Methode ist als kausale Behandlungsweise der akuten Schlafmittelvergiftung anzusehen, die über einen entsprechend längeren Zeitraum bei größerer Schonung des Patienten genauso wirksam ist wie die Dialyse.

In der Bonner Medizinischen Universitätsklinik kamen in der Zeit vom Oktober 1955 bis zum Juli 1966 141 Patienten mit akuter Schlafmittelvergiftung zur Aufnahme.

Von diesen starben 5, eine Patientin wurde bereits tot eingeliefert. Die Mortalität betrug 2,8 %. Die Einnahme von barbiturathaltigen und barbituratfreien Mitteln hielt sich etwa die Waage. Die meistverwendeten Medikamente waren Cyclohexenyläthylbarbitursäure ("Phanodorm") und Bromdiäthylacetylcarbamat ("Adalin", "Perdormon" u.a.).

Der durchschnittliche Klinikaufenthalt dauerte 5,4 Tage.

Die Therapie wurde bei 97 Patienten (69 %) mit einer Magenspülung eingeleitet.

Bis Ende 1965 erhielten 74 Patienten Analeptika, davon 54 Eukraton allein oder zusammen mit anderen Weckmitteln. Die Höchstdosis war 5750 mg Eukraton. An Hand einiger Krankengeschichten wird die analeptische Therapie beschrieben.

Vom Mai 1965 an wurde bei 20 von 34 Patienten die forcierte Diurese durchgeführt. Sie erhielten zur Einleitung 500 ml 20 %ige Mannitlösung und nachfolgend eine Menge 5 %iger Traubenzuckerlösung, die der jeweils erzielten Diurese ent-

sprach, die wiederum durch 4- bis 6-stündliche Gaben von 20 mg Lasix zusätzlich gefördert wurde. Alle 12 bis 24 Stunden wurden die Serumelektrolyte bestimmt und entsprechend substituiert. Wiederum wird die Methode an einigen Fällen aus dem Patientengut veranschaulicht.

Die Hämodialyse wurde nur bei zwei Patientinnen notwendig, von denen eine verstarb.

Abschließend werden die Todesfälle im einzelnen beschrieben und ein kurzer Vergleich zwischen analeptischer Therapie und forcierter Diurese angestellt. Dabei wird hervorgehoben, daß sich die Vorteile der letzteren Methode zwar nicht direkt in objektiven Zahlen ausdrücken lassen, daß sie jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit in einigen Fällen lebensrettend gewirkt hat.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent  
Dr. K.W. F r i t z für die Überlassung des  
Themas, seine wertvollen Ratschläge und Hinweise  
bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme  
des Referates herzlich danken.

Herrn Professor Dr. A. H e y m e r danke ich  
für die Übernahme des Korreferates.

G) Literaturangaben

=====

- 1) ALWALL, N., P. LINDGREN and A. LUNDERQUIST:  
"On the artificial kidney: XX. Treatment of severe barbiturate poisoning in rabbits by means of forced polyuria, exchange ultrafiltration and dialysis, and a preliminary report on dialytic treatment of barbiturate poisoning in patients."  
*Acta med. scand.* 143, 299 (1952)
- 2) ALWALL, N. and A. LUNDERQUIST:  
"On the artificial kidney: XXV. Dialytic treatment of severe barbiturate poisoning in two patients."  
*Acta med. scand.* 147, 119 (1953)
- 3) BALAGOT, R. C., H. TSUJI and M. SADOVE:  
"Use of an osmotic diuretic -THAM- in treatment of barbiturate poisoning."  
*J.A.M.A.* 178, 1000 (1961)
- 4) BALME, R. H., H. G. LLOYD-THOMAS and G. V. SHEAD:  
"Severe barbiturate poisoning treated by hemodialysis."  
*Brit. med. J.* 1, 231 (1962)
- 5) BECKER, W. F.:  
"Zur Therapie und Klinik der akuten Barbitursäure-intoxikationen."  
*Med. Klin.* 1954, 2041
- 6) BERMAN, L. B., H. J. JEGHERS, G. E. SCHREINER and A. J. PALOTTA:  
"Hemodialysis, an effective therapy for acute barbiturate poisoning."  
*J.A.M.A.* 161, 820 (1956)
- 7) BERNSMEIER, A. und U. GOTTSTEIN:  
"Die Sauerstoffaufnahme des menschlichen Gehirns unter Phenothiazinen, Barbituraten und in der Ischämie."  
*Pflüger's Arch.* 263, 102 (1956)
- 8) BLOOMER, H. A.:  
"Limited usefulness of alkaline diuresis and peritoneal dialysis in pentobarbital intoxication."  
*New Engl. J. Med.* 272, 1309 (1965)
- 9) BÖTTIGER, L. E. and J. ÖSTMAN:  
"On the treatment of barbiturate intoxication. With a survey of 311 cases."  
*Acta med. scand.* 165, 437 (1959)
- 10) BRESSER, P. H. und S. J. LOENNECKEN:  
"Die Therapie der Schlafmittelvergiftungen."  
*Fortschr. Neurol.* 26, 564 (1958)
- 11) BRILMAYER, H. und S. J. LOENNECKEN:  
"Die Eliminationsgeschwindigkeit von Barbituraten"

aus dem Blut akut intoxizierter Patienten."  
Arch.intern.Pharmakodyn. 136, 137 (1962)

- 12) CLEMMESSEN, C.:  
"New line of treatment in barbiturate poisoning."  
Acta med.scand. 148, 83 (1954)
- 13) CLEMMESSEN, C.:  
"Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftung."  
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 60, 286 (1954)
- 14) CLEMMESSEN, C.:  
"Diskussion: Zur Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftung."  
Dtsch.Med.Wschr. 80, 901 (1955)
- 15) CLEMMESSEN, C.:  
"Allgemeine Prinzipien der Behandlung und ersten Hilfe bei Vergiftungen, insbesondere bei Schlafmittelvergiftungen."  
Therapiewoche 13, 397 (1963)
- 16) CIRSENA, W.J., R.C.BASTIAN, J.P.MALLEY and K.G.BARRY:  
"Use of mannitol in exogenous and endogenous poisoning."  
New Engl.J.Med. 270, 161 (1964)
- 17) CUTTING, R.A. and T.KOPPANYI:  
"Effect of massive intravenous infusion on the course of barbiturate narcosis."  
Arch.intern.de pharmacodyn.et de therap. 60, 395 (1938), zit. nach BERMAN et al. (6)
- 18) DENGLER, H.J., K.SCHIMPF und G.SCHÜTTERLE:  
"Die Therapie der Schlafmittelvergiftung."  
Med.Welt 1965, 2171
- 19) DOBOS, J.K., J.P.DENVER, J.PHILLIPS and G.A.COVO:  
"Acute barbiturate intoxication."  
J.A.M.A. 176, 268 (1961)
- 20) DÖNHARDT, A.:  
"Die Therapie der Schlafmittelvergiftungen."  
Ergebn.inn.Med.u.Kinderheilk.N.F. 12, 1 (1959)
- 21) EICHHOLTZ, F.:  
"Lehrbuch der Pharmakologie."  
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
- 22) FERGUSON, M.J. and W.J.GRACE:  
"The consecutive management of barbiturate intoxication: experience with 95 unconscious patients."  
Ann.intern.Med. 54, 726 (1961)
- 23) FILIPPINI, L.:  
"Methämoglobinämie bei Doriden-Intoxikation."  
Schweiz.Med.Wschr. 95, 1618 (1965)

- 24) FÜHNER, H.:  
"Medizinische Toxikologie."  
Thieme-Verlag, Stuttgart 1951
- 25) GÁL, G., A. FAZEKAS und A. NÉMETH:  
"Die Dialyse in der Behandlung der Barbituratver-  
giftung."  
Zschr. inn. Med. 20, 305 (1965)
- 26) GOLDHAHN, W. E. und P. OTTO:  
"Zur extracorporalen Hämodialyse von Barbitur-  
säuren."  
Arzneimittelforsch. 13, 977 (1963)
- 27) GOODMAN, L. S. and A. GILMAN:  
"The pharmacological basis of therapeutics."  
The Mamillan Company, New York 3. Edition, p. 105  
(1965)
- 28) GRUNER, P. und A. MOLL:  
"Erfolgreiche Behandlung der Vergiftung bei 'leta-  
ler' Dosis."  
Med. Klin. 1957, 344
- 29) HAGSTAM, K. E. and T. LINDHOLM:  
"Treatment of exogenous poisoning with special  
regard to the need for the artificial kidney in  
severe complicated cases."  
Acta med. scand. 175, 507 (1964)
- 30) HAHN, F.:  
"Über nützliche und schädliche Wirkungen der  
Analeptika bei der Schlafmittelvergiftung."  
Klin. Wschr. 32, 925 (1954)
- 31) HAHN, F. und R. SCHUNK:  
"Zur Behandlung der Schlafmittelvergiftung mit  
Analeptika."  
Dtsch. Med. Wschr. 81, 1643 (1956)
- 32) HAYNAL, E. und R. HELD:  
"Kreislaufinsuffizienz infolge Barbitursäurever-  
giftung."  
Klin. Wschr. 28, 612 (1950)
- 33) HELWIG, B.:  
"Moderne Arzneimittel."  
Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1956
- 34) HOELTZENBEIN, B., E. KEMPER, K. OPITZ und G. WOLF:  
"Kausale Therapie der schweren Glutethimid-Ver-  
giftung durch extrakorporale Hämodialyse."  
Med. Klin. 1961, 1584
- 35) HOELTZENBEIN, J., H. J. HILLENBRAND, L. BACKMANN und J.  
KÖCHLING:  
"Experimentelle Untersuchungen zur Behandlung  
schwerer Schlafmittelvergiftungen mit der künstli-  
chen Niere."  
Med. Welt 1961, 892

- 36) HONEY, G.E. and R.C.JACKSON:  
"Artificial respiration and an artificial kidney  
for severe barbiturate poisoning."  
Brit.med.J. 2, 1134 (1959)
- 37) IBE, K., G.NEUHAUS und H.REMMER:  
"Die akute Doriden-Vergiftung."  
Internist 2, 247 (1961)
- 38) JØRGENSEN, H.E. and J.O.WIETH:  
"Dialysable poisons. Hemodialysis in the treat-  
ment of acute poisoning."  
Lancet 1963 I, 81
- 39) KESSEL, M., K.IBE, G.NEUHAUS, H.REMMER und H.WELLER:  
"Die extrakorporale Dialyse von Luminal."  
Klin.Wschr. 40, 580 (1962)
- 40) KESSEL, M.:  
"Die extrakorporale Dialyse bei schweren Intoxi-  
kationen."  
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 69, 117 (1963)
- 41) KESSEL, M., I.BENNOLD, K.IBE, G.NEUHAUS and H.WELLER:  
"Elimination of barbiturates during extracorp-  
oral dialysis."  
Proc.Europ.Dialysis and Transpl.Ass. I, 283  
(1964)
- 42) KIER, L.C., R.W.WHITEHEAD and W.C.WHITE:  
"Blood and urine levels in glutethimide (Doriden)  
intoxication."  
J.A.M.A. 166, 1861 (1958)
- 43) KILLE, J.H., D.C.DUKES, J.D.BLAINEY and P.DAWSON-EDWARDS:  
"Experience with the minicoil artificial kidney."  
Lancet 1964 II, 490
- 44) KJAER-LARSEN, J.:  
"Delirious psychosis and convulsions due to me-  
gimide."  
Lancet 1956 II, 967
- 45) KNAPP, J. und H.J.WAGNER:  
"Zur Toxikologie des  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthylglutarimid  
(Doriden)."  
Arch.Toxikol. 16, 357 (1957)
- 46) KNICHEL, J.:  
"Praktische Erfahrungen in der Therapie der Bar-  
bitursäurevergiftungen."  
Münch.Med.Wschr. 103, 307 (1961)
- 47) KOPPANYI, T. and C.R.LINEGAR:  
"Cross-circulation as a method in the study of  
drug fixation and poisoning."  
Science 96, 562 (1942) zit.nach BERMAN et al.(6)

- 48) KRIES, K.:  
"Die Behandlung schwerer Schlafmittelvergiftungen mit Megimid bzw. Eukraton."  
Dissertation, Bonn 1961
- 49) KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:  
"Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie."  
Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
- 50) KUTSCHERA-AICHBERGEN, H.:  
"Die Behandlung der akuten Schlafmittelvergiftung."  
Dtsch. Med. Wschr. 79, 1866 (1954)
- 51) KYLE, L.H., H. JEGHERS, W.P. WALEY, P.D. DOOLAN, H. WISHINSKY and A. PALOTTA:  
"The application of hemodialysis to the treatment of barbiturate poisoning."  
J. clin. Investig. 32, 364 (1953)
- 52) LASSEN, N.A.:  
"Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalinisation of the urine."  
Lancet 1960 II, 338
- 53) LEE, H.A. and A.C. AMES:  
"Hemodialysis in severe barbiturate poisoning."  
Brit. med. J. 1, 1217 (1965)
- 54) LINTON, A.L., R.G. LUKE, J. SPEIRS and A.C. KENNEDY:  
"Forced diuresis and hemodialysis in severe barbiturate intoxication."  
Lancet 1964 I, 1008
- 55) LOCKET, S. and J. ANGUS:  
"Poisoning by barbiturates; success of conservative treatment."  
Lancet 1952 I, 580
- 56) LOENNECKEN, S.J.:  
"Akute Schlafmittelvergiftung. Behandlung mit modernen Wiederbelebungsverfahren."  
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965
- 57) LOUW, A. and L.M. SONNE:  
"Megimide in the treatment of barbiturate acid poisoning."  
Lancet 1956 II, 961
- 58) LUBASH, G.P., M.J. FERRARI, L. SCHERR and A.L. RUBIN:  
"Sedative overdosage and the role of hemodialysis."  
Arch. intern. Med. 110, 884 (1962)
- 59) MAHER, J.F., G.E. SCHREINER and F.B. WESTERVELT:  
"Acute glutethimide intoxication. I. Clinical experience (22 patients) compared to acute barbiturate intoxication (62 patients)."  
Amer. J. Med. 33, 70 (1962)

- 60) MAHER, J.F. and G.E. SCHREINER:  
"The clinical dialysis of poisons."  
Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs XI, 349 (1965)
- 61) MOESCHLIN, S.:  
"Klinik und Therapie der Vergiftungen."  
Stuttgart 1964
- 62) MOESCHLIN, S.:  
"Schlafmittelvergiftungen."  
Schweiz. Med. Wschr. 89, 181 (1959)
- 63) MOLLARET, P., M. RAPIN, J.J. POCIDALO et J.F. MONSALLIER:  
"Le traitement de l'intoxication barbiturique  
aigue. L'épuration par l'alcalinisation plasma-  
tique et urinaire."  
Presse Méd. 67, 1435 (1959)
- 64) MONSALLIER, J.F., J.J. POCIDALO et M. RAPIN:  
"Les données actuelles du traitement de l'intoxi-  
cation barbiturique aigue."  
Thérapie 15, 732 (1960)
- 65) MULLAN, D., M. PLATTS and B. RIDGWAY:  
"Barbiturate intoxication."  
Lancet 1965 I, 705
- 66) MYSCHEZKY, A.:  
"The significance of megrimide in the treatment  
of barbiturate poisoning."  
Dan. med. Bull. 8, 33 (1961), zit. nach Zbl. ges.  
inn. Med. 236, 85 (1961)
- 67) MYSCHEZKY, A. and N.A. LASSEN:  
"Urea-induced, osmotic diuresis and alkalinisa-  
tion of urine in acute barbiturate intoxication."  
J.A.M.A. 185, 936 (1963)
- 68) NEUHAUS, G.:  
"Therapie der akuten Schlafmittelvergiftung."  
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1587 (1965)
- 69) NIETH, H., H.P. MISSMAHL und F. DÜRR:  
"Möglichkeiten und Grenzen der extrakorporalen  
Hämodialyse mit der 'künstlichen Niere'.  
Klin. d. Gegenw. 4, 703 (1957)
- 70) NILSSON, E.:  
"On the treatment of barbiturate poisoning: modi-  
fied clinical aspects."  
Acta med. scand. (Suppl. 253) 139, 1 (1951)
- 71) NORDSTRÖM, H.:  
"Über die Behandlung der akuten Schlafmittelver-  
giftung."  
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, 294 (1954)
- 72) OHLSSON, W.T.L.:  
"Treatment by blood purification in severe acute

barbituric acid poisoning."  
Nord.Med. 42, 1471 (1949)

- 73) OHLSSON, W.T.L. and B.J. FRISTEDT:  
"Blood lavage in acute barbiturate poisoning. Ten  
year's experience."  
Lancet 1962 II, 12
- 74) PANZRAM, G. und H. FIEHRING:  
"Die Therapie der Schlafmittelvergiftung mit  $\beta$ , $\beta$ -  
Methyläthylglutarimid (Eukraton)."  
Münch.Med.Wschr. 100, 1434 (1958)
- 75) PEDERSEN, J.:  
"Arousing effect of megimide and amiphenazole in  
allypropymal poisoning."  
Lancet 1956 II, 965
- 76) v. PLANTA, P. und M. KLINGLER:  
"Behandlung der Schlafmittelintoxikation mit  
Daptazole und Megimid."  
Schweiz.Med.Wschr. 86, 691 (1956)
- 77) PLUM, F. and A.G. SWANSON:  
"Barbiturate poisoning treated by physiological  
methods."  
J.A.M.A. 163, 827 (1957)
- 78) PRIBILLA, O.:  
"Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der  
Tetrahydro-pyridin- und Piperidin-Reihe."  
Arch.Toxikol. 18, 1 (1959)
- 79) REED, C.E., M.F. DRIGGS and C.C. FOOTE:  
"Acute barbiturate intoxication: a study of 300  
cases based on a physiological system of classi-  
fication of the severity of intoxication."  
Ann.intern.Med. 37, 290 (1952)
- 80) RENNER, E.:  
"Die Hämodialyse bei exogenen Vergiftungen und  
Stoffwechselkrankheiten."  
Internist 6, 196 (1965)
- 81) REUTER, F.:  
"Zur akuten Schlafmittelvergiftung."  
Internist 2, 240 (1961)
- 82) ROSE, R.M. and R.J. MARCHAND:  
"Recovery following an overdose of pyrithyldione  
(Presidon)."  
J.A.M.A. 140, 1213 (1949)
- 83) SCHMIDT, G.:  
"Der intravitale und postmortale Abbau von Barbi-  
turaten."  
Arch.Toxikol. 17, 93 (1958)

- 84) SCHREINER, G.E.:  
 "The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning."  
 Arch.intern.Med. 102, 896 (1958)
- 85) SCHUBOTHE, H.:  
 "Schlafmittelvergiftung."  
 in "Lehrbuch der inneren Medizin" von L.HEILMEYER, 2.Aufl. 1961  
 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, S.1196
- 86) SETTER, J.G., R.B.FREEMAN, J.F.MAHER and G.E.SCHREINER:  
 "Factors influencing the dialysis of barbiturates."  
 Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs X, 340 (1964)
- 87) SETTER, J.G., J.F.MAHER and G.E.SCHREINER:  
 "Barbiturate intoxication."  
 Arch.intern.Med. 117, 224 (1966)
- 88) SHIBUSAWA, K. et al.:  
 "Experiences with the artificial kidney. II. Clinical applications to the chemical intoxications."  
 Gunma J.med.Sci. 8, 91 (1959), zit.nach Zbl.ges.inn.Med. 212, 296 (1959)
- 89) SHINABERGER, J.H., L.SHEAR, L.E.CLAYTON, K.G.BARRY, M.KNOWLTON and L.R.GOLDBAUM:  
 "Dialysis for intoxication with lipid soluble drugs: enhancement of glutethimide extraction with lipid dialysate."  
 Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs XI, 173 (1965)
- 90) SHULMAN, A., F.H.SHAW, N.M.CASS and H.M.WHYTE:  
 "A new treatment of barbiturate intoxication."  
 Brit.med.J. 1, 1238 (1955)
- 91) SIEMONS, K. und H.WILD:  
 "Zur Therapie und Klinik der akuten Barbitursäureintoxikationen."  
 Med.Klin. 1954, 1169
- 92) STEIN, H.:  
 "Eukraton bei Schlafmittelvergiftung."  
 Med.Klin. 1958, 1102
- 93) VALENTINE, P.A.:  
 "A case of barbiturate poisoning complicated by hypothermia and treated with hemodialysis."  
 Med.J.Aust. 49 II, 789 (1962), zit.nach Zbl.ges.inn.Med. 248, 224 (1962)
- 94) YATZIDIS, H.:  
 "A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication. Its use as an effective artificial kidney."  
 Proc.Europ.Dialysis and Transpl.Ass. I, 83 (1964)

## L e b e n s l a u f

Am 2.März 1941 wurde ich in Kempten/Allgäu als Sohn des Kaufmanns Herbert W o l f und seiner Frau Hilde, geb. Jansen, geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Kempten und anschließend das dortige Humanistische Gymnasium, an dem ich im Sommer 1960 das Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Universität Bonn für das Studienfach Medizin. Dort legte ich im Herbst 1961 das Vorphysikum und im Herbst 1963 das Physikum ab. Das folgende Semester verbrachte ich an der Universität München und die restlichen klinischen Semester wiederum in Bonn. Hier bestand ich vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß am 17.Februar 1967 das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1.Mai 1967 bin ich an der Strahlenklinik Janker in Bonn als Medizinalassistent tätig.









